UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 121

LES DIABÈTES
A RÉGULATION GLYCÉMIQUE
INSULINO-INSTABLE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 19 Mars 1934

PAR

Jean-Antoine-Auguste-Louis-Etienne GRÈZE

Interne des Hôpitaux

Né à Valence-d'Agen (Tarn-et Garonne), le 12 avril 1908

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur ..... *Président.*

MAURIAC, professeur ..... } *Juges*

AUBERTIN, agrégé ..... } *Juges*

DE GRAILLY, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE J. BIERE

18-20-22, rue du Peugue

1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543914_0009

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 121

LES DIABÈTES
A RÉGULATION GLYCÉMIQUE
INSULINO-INSTABLE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 19 Mars 1934

PAR

Jean-Antoine-Auguste-Louis-Etienne GRÈZE

Interne des Hôpitaux

Né à Valence-d'Agen (Tarn-et Garonne), le 12 avril 1908

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur ..... *Président.*

MAURIAC, professeur ..... } *Juges*

AUBERTIN, agrégé ..... } *Juges*

DE GRAILLY, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE J. BIERE

18-20-22, rue du Peugue

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. ..... Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, AUCHE, SELLIER, BEILLE, CASSAET

PROFESSEURS

	MM.		MM
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique chirurgicale.. ..	DUPÉRIÉ. CHAVANNAZ. BEGOUIN.	Clinique gynécologique...	GUYOT.
Pathologie et thérapeutique générales..... .	CARLES.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	CRUCHET
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY
Anatomie pathologique et microscopie clinique.. .	SABRAZES.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	BONNIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	PETGES.
Physiologie	PACHON.	Clin. des mal. des voies urinaires..	DUVERGEY
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE
Médecine légale et déontologie.....	LANDE	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale..	RÉCROU	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Chimie..	CHELLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... ..	CREYX
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Clinique dentaire..	CAVALIE.
Pharmacie	DUPOUY		
Zoologie et parasitologie.	MANDOUL		
Médecine expérimentale..	N		
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES		

MICHELEAU (Médecine générale).
MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).
PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER. LOUBAT.
Anatomie.....	DUFOUR.	Obstétrique	RIVIERE.
Physiologie.....	FABRE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Médecine générale.....	AUBERTIN. DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
		Physique médicale.....	WANGERMEZ
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie...	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN	Puériculture	FAUGERE
Accouchements	RIVIERE.	Pharmacie chimique	N.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS
Ophtalmologie.	CABANNES (en congé)		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes . MM. N...

Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle ..... GOURDON

Cours complémentaire annexe. — Clinique dentaire ..... DELGUEL

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. LEIDEN

A MON PERE

Que j'admire et que j'aime, dont l'exemple si cher m'a toujours guidé et me guidera toujours.

A MA MERE

Avec ma profonde tendresse.

A MA FEMME

A MES GRAND'MERES

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BEAUX-FRERES — A MA BELLE-SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES CHEFS DE CONFERENCES D'INTERNAT

Docteurs GRE, MAILHE, AUCHE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

STAGE

1926-1927 — M. le professeur J. CARLES
1927 — M. le professeur CHAVANNAZ
M. le professeur agrégé CHARRIER

EXTERNAT

1928 — M. le professeur DUVERGEY
M. le professeur agrégé CHARRIER
1929 — M. le professeur PAPIN
M. le docteur DENIS
1930 — M. le professeur CASSAET
M. le professeur BONNIN

INTERNAT

1931 — M. le professeur PERY
— M. le professeur BONNIN
1932 — M. le professeur CREYX
1933 — M. le professeur J. CARLES
M. le docteur NANCEL-PENARD
M. le professeur CRUCHET
1934 — M. le professeur J. CARLES

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A qui je dois l'inspiration et la réalisation de ce travail, hommage de ma profonde reconnaissance.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur Jacques CARLES

professeur de pathologie et de thérapeutique générales
a la faculté de médecine de bordeaux
médecin des hôpitaux
chevalier de la légion d'honneur
officier de l'instruction publique

En hommage de remerciements et de respectueuse reconnaissance pour son accueil si affable et si bienveillant, et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

PLAN

Chapitre premier. — Formes cliniques du diabète sucré d'après la réactivité vis-à-vis de l'insuline.

Chapitre II. - Les diabètes à régulation glycémique insulino-instable.

Chapitre III. — Essai d'interprétation pathogénique.

Chapitre IV. — Déductions thérapeutiques.

Conclusions.

Bibliographie.

Chapitre premier

FORMES CLINIQUES DU DIABETE SUCRE D'APRES LA REACTIVITE VIS-A-VIS DE L'INSULINE

L'introduction dans la thérapeutique du diabète de l'insuline, isolée en 1922 par Banting et Best, a amené l'ouverture de tout un chapitre nouveau de pathologie, dépendant directement de la cure insulinienne. Tous les diabètes, justiciables de cette cure, ne réagissent pas d'une manière identique à la mise en œuvre de celle-ci. Et, de l'ensemble des faits, l'on peut envisager diverses variétés de réactions des diabètes à l'insuline. Cette étude préliminaire nous servira à bien délimiter la catégorie de diabètes que nous nous proposons particulièrement d'étudier.

Avant toute étude de réactions des diabètes à l'insuline, il importe de préciser avec soin, quoique rapidement, les modalités de mise en œuvre et d'application de la thérapeutique insulinienne: ce que nous ferons d'après l'enseignement de notre maître, M. le professeur Aubertin. Ainsi, vis-à-vis d'une conduite toujours bien définie, nous pourrons classer les divers diabètes suivant leurs réactions. Et nous éliminerons de cette étude certains accidents survenant chez des diabétiques, tels que affections aiguës, coma, intolérance digestive, etc., susceptibles d'entraîner des modifications, vraiment trop transitoires, dans l'application de la cure par l'insuline.

Le diabétique, après examen complet, est soumis au régime standard ci-dessous, que l'on ne modifie que très légèrement suivant certaines associations pathologiques: hypertension, azotémie...

Petit déjeuner: 250 grammes de lait avec ou sans café; 70 gr. de pain; une noix de beurre.

Repas de midi : 100 gr. de viande ou de poisson; 150 gr. de pommes de terre, ou 300 gr. de carottes, ou 300 gr. de petits pois, ou 50 gr. de pâtes alimentaires, ou 50 gr. de légumes secs; légumes verts à volonté; 20 gr. de fromage; 100 gr. de fruits; 40 gr. de pain.

Repas du soir: Même chose, avec ou sans viande, suivant les cas.

Si le malade supporte ce régime sans présenter ni acétonurie, ni glycosurie, ni hyperglycémie, la cure insulinienne n'est pas instituée. Dans le cas contraire, on commence l'insuline, en deux ou trois injections par 24 heures, suivant les cas, d'abord par des doses faibles. Ces doses sont progressivement, mais lentement augmentées, en surveillant de très près la glycosurie: les urines sont recueillies entre chaque piqûre et le sucre y est dosé chaque fois. Lorsque toutes les fractions d'urines du nycthémère sont libres de sucre et d'acétone, on dose la glycémie à jeun. Et, si elle est encore au-dessus de la normale, on augmente les doses d'insuline jusqu'à ce qu'elle y soit revenue.

La dose nécessaire, ainsi établie par tâtonnements, dans chaque cas, est alors continuée par la suite, sous une surveillance médicale espacée, qui permet d'en contrôler les effets, et de la varier suivant les besoins.

Or, en procédant de cette façon, et à la condition de ne pas tenir compte des malades qui, pour une raison ou pour une autre, ne suivent pas régulièrement leur traitement, ou ne peuvent le subir complètement, l'observation des faits a montré à M. le professeur Aubertin que les diabétiques peuvent se classer, suivant leur mode de mise en ou de la régulation glycémique, en quatre catégories qu'il désigne de la façon suivante: les diabètes à régulation glycémique insulino-normale, les diabètes à régulation glycémique insulino-hypersensible, les diabètes à régulation glycémique insulino-résistante ; les diabètes à régulation glycémique insulino-instable.

1° *Les diabètes à régulation glycémique insulino-normale.*

C'est l'énorme majorité des diabètes traités par l'insuline. Pourvu que les malades comprennent l'importance de suivre exactement le régime prescrit, on arrive le plus souvent, non seulement à supprimer les symptômes cliniques, s'il y en a, et à remonter l'état général, mais aussi à faire disparaître glycosurie, acétonurie, et à ramener la glycémie à un taux voisin de la normale. En cela l'opinion des auteurs est unanime; seul, M. Rathery, s'il arrive à remonter l'état général, ne parvient que très rarement à faire disparaître tous les troubles humoraux de ses malades : de là, l'extension anormale dans ses publications des cas d'insulino-résistance, ainsi que nous le verrons plus loin.

Pour obtenir ces résultats, il n'est besoin, pour le régime ci-dessus, que de doses d'insuline modérées, de 30 à 100, 140 unités au plus, suivant les sujets et la gravité de leur diabète.

Tels sont, par exemple, les quelques malades suivants, pris dans les observations du professeur Aubertin.

M... Georges, 51 ans. Diabète découvert en novembre 1930, en raison d'un prurit avec eczéma siégeant sur les mains, et d'un certain déclin dans l'état général: amaigrissement progressif malgré une polyphagie notable. Une analyse d'urines révèle : glycosurie, 68 gr. par jour, avec acétonurie non dosée. Un premier régime ordonné par le médecin traitant fait tomber la glycosurie à 4 gr. par 24 h., mais l'acétone persiste et le malade continue à maigrir.

Vient en consultation le 2 décembre 1930. Sujet maigre, présente au niveau des deux mains des plaques d'eczéma prurigineux qui le gêne beaucoup dans l'exercice de sa profession (chirurgien dentiste). Souffre également de sciatique gauche, de crampes dans les mollets, de dyspnée d'effort, d'insomnie et d'irritabilité. L'examen clinique ne révèle rien d'anormal, mais l'examen du sang montre: glycémie à jeun, 3 gr. 20; urée, 0 gr. 64. Le malade est mis au régime standard, sans viande le soir et avec une ration de 50 gr. à midi seulement. De plus, on fait 2 injections d'insuline par jour. Les doses ont varié de 20 à 30 unités par jour, suivant les époques, le malade ayant présenté un peu d'hypoglycémie à certaines périodes. Mais dans l'ensemble, l'état général se main-

tient dans d'excellentes conditions. Les lésions cutanées et les douleurs disparurent peu à peu, et les dosages faits de loin en loin donnèrent les résultats suivants:

Poids	*Dates*	*Régime*	*Glycérine*	*Urée*	*Glycosurie*	*Acétonurie*
84 kg	nov. 1930	sans	—	—	70 gr.	présence
62 kg.	3 déc. 1930	initial	3,20	0.64	4 gr.	présence
	29 déc. 1930	standard	1,70	0,75	0	0
	2 février 1931	—	1,87	0,58	0	0
	27 avril 1931	—	1,30	0,33	0	0
	15 juin 1931	—	1,09	0,63	0	0
	20 août 1931	—	0,96	0,26	0	0
	12 nov. 1931	—	1,10	0,13	0	0
	23 juin 1932	—	1,31	0,31	0	0
67 kg.	10 nov. 1932	—	1,30	0,32	0	0

Le malade allant très bien ne vient plus me voir. Il m'écrit seulement de loin en loin pour me dire que tout va très bien.

B... Gabriel, 58 ans. Diabétique depuis 1914. Obésité très ancienne: dit avoir pesé en 1914, 151 kg. (?), n'a jamais suivi de régime précis. Urinait par périodes de 5 à 6 litres par 24 h. avec des taux de glycosurie variables. A fait en 1921 un anthrax; en 1922, une bronchopneumonie avec otite consécutive; en 1930, des accidents oculaires qui lui ont fait perdre la vue (iritis-glaucome-rétinite hémorragique). Père et oncle morts de diabète.

Vient me consulter le 7 mars 1931. Pèse encore 103 kg. Foie gros et dur. Urine plusieurs litres par 24 h. avec des taux de sucre oscillant de 40 à 60 gr. par 24 h., sans acétone; et un taux d'albumine oscillant autour de 0 gr. 50. Sang: glycémie à jeun: 4,50; urée: 0,57. T. A. 25-8.

On soumet le malade au régime standard, diminué de la viande le soir, vue l'azotémie, et on augmente progressivement les doses d'insuline jusqu'à réduction de la glycosurie et abaissement important de la glycémie, ce qui est obtenu à partir de mai 1931, avec 120 unités en 3 injections. Des dosages successifs donnent les résultats ci-dessous, le régime restant à peu près le même et les doses

d'insuline variant de 100 à 140 unités par 24 heures, suivant les résultats des analyses :

Dates	*Régime*	*Glycémie*	*Azotémie*	*Glycosurie*	*Acétonurie*	*Albuminurie*
mars 1931	sans	4,50	0,57	300	0	0,50
mai 1931	standard	1,66	0,20	0	0	—
sept. 1931	—	2,85	—	0	0	—
nov. 1931	—	?	—	0	0	—
déc. 1931	—	1,62	—	0	0	—
janv. 1932	—	1,66	—	0	0	0,17
évr. 1932	—	1,52	0,12	0	0	0,21
mars 1932	—	1,55	—	0	0	0,17
mai 1932	—	1,42	0,21	0	0	0,17
juin 1932	—	1,61	—	0	0	0,15
Juill. 1932	—	2,19	0,26	0	0	0,07
Août 1932	—	1,70		0	0	
Oct. 1932	—	1,64	—	0	0	0,15
Nov. 1932	—	1,56	—	0	0	0,15
Déc. 1932	—	,181	—	0	0	0,18
Févr. 1933	—	1,66	—	0	0	0,26
Mai 1933	—	1,46	0,25	0	0	0,31
Juill. 1933	—	1,52	—	0	0	0,14
Sept. 1933	—	1,54	0,20	0	0	0,24
Déc. 1933	—	1,82	—	0	0	0,21
Janv. 1934	—	1,86	0,51	0	0	0,16

On voit que grâce à un régime fixe et à des doses régulières d'insuline, le malade reste constamment aglycosurique et la glycémie se maintient entre 1,50 et 1,70 avec, de temps à autre, des poussées aux alentours de 2 gr., qui s'expliquent d'ailleurs le plus souvent par des écarts de régime avoués par le malade lui-même. Jamais ce dernier n'a présenté d'accidents hypoglycémiques, sauf dans un cas où il n'avait pas pris son repas complet. Il est à remarquer que le taux de l'urée, initialement élevé, est resté, grâce au régime, assez stable. L'albuminurie elle-même n'a pas sensiblement varié, et s'est maintenue à un niveau inférieur à ce qu'il était avant la mise en œuvre du traitement. La tension artérielle elle-même, qui était initialement de 25-8, s'est stabilisée par la suite autour de 18-8.

On voit ainsi à quels résultats on peut arriver dans les conditions les plus habituelles. Sans doute, il peut bien survenir des périodes où il faut augmenter provisoirement les doses d'insuline, d'autres où il faut les diminuer devant de légers accidents d'hypoglycémie. Sans doute certains diabètes consomptifs demandent-ils une augmentation lente des doses d'insuline pour répondre à leur aggravation progressive. Il n'en reste pas moins que, dans tous ces cas, il s'établit une sorte de régularisation dans le rétablissement du métabolisme glycidique, telle que, d'une injection d'insuline à l'autre, un équilibre glycémique normal, ou presque, est maintenu.

2° *Les diabètes à régulation glycémique insulino-hypersensible.*

Dans ces diabètes, l'on arrive également très bien par le traitement insulinien, à réduire la glycosurie et l'acétonurie, et à maintenir la glycémie à la normale. Mais pour cela, il faut des doses d'insuline relativement faibles, alors que l'on s'attendait, vu les troubles cliniques et humoraux, à la nécessité de doses fortes.

Ces faits d'hypersensibilité à l'insuline sont d'ailleurs bien connus et bien étudiés en dehors du diabète, et naturellement surtout dans les états pathologiques liés aux lésions des glandes dont la sécrétion interne est hyperglycémiante. Maranon, dans une série de travaux depuis 1925, a étudié l'insulino-hypersensibilité des insuffisants surrénaux, et a vu que des doses de 5 à 10 unités d'insuline entraînaient des accidents hypoglycémiques très graves et même mortels. Et il a pu proposer un test biologique de mise en évidence des insuffisances surrénales frustes par une épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, que l'on emploie de plus en plus en clinique.

Des phénomènes de cet ordre ont été également mis en évidence, par de nombreux auteurs, en particulier Sendrail surtout chez les hypophyso-tubériens; mais également chez

certains malades atteints de maladie de Basedow, de tétanie, etc. Là aussi, on a pu proposer une épreuve d'hypoglycémie par l'insuline pour déceler les insuffisances frustes; et, entre les mains de Sendrail, elle s'est montrée particulièrement probante chez les malades présentant un syndrome hypophyso-tubérien.

L'on conçoit fort bien alors, que chez certains diabétiques présentant en outre des lésions de leur système hyperglycémiant, l'insuline ait un effet exagéré, hors de proportion avec ce que l'expérimentation et l'étude clinique font prévoir de l'action des doses employées.

Néanmoins, de tels malades peuvent être rendus parfaitement aglycosuriques, et si l'insuline a chez eux une action plus forte que chez les autres diabétiques, ou même les sujets normaux, elle ne crée point toutefois de brusques à-coups hypoglycémiques, susceptibles d'amener des manifestations cliniques et d'entraver le traitement.

3° *Les diabètes à régulation glycémique insulino-résistante.*

Cette catégorie de diabètes a fait l'objet de nombreuses controverses dans les détails desquelles nous ne désirons point entrer. Pour les uns, et c'est surtout l'opinion, en France, de M. Rathery, les diabètes insulino-résistants seraient très nombreux. Même, ce serait presque la règle dans tous les diabètes consomptifs. En effet, M. Rathery constate que, dans la plupart des cas, « l'état des troubles humoraux est loin de manifester les mêmes transformations que les symptômes cliniques ». Pour lui, tous les cas où l'on doit augmenter l'insuline pour répondre à l'aggravation du diabète, tous les cas, et il les trouve nombreux, où l'insuline ne peut réduire entièrement la glycosurie ou la glycémie par suite de l'apparition d'accidents hypoglycémiques, même à de faibles doses, doivent être rangés dans les insulino-résistances.

A l'inverse de Rathery, Marcel Labbé, estime que « la ma-

jorité des cas d'insulino-résistance publiés représentent des erreurs d'interprétation et doivent être attribués à une mauvaise administration du régime et du traitement par l'insuline ». Et l'auteur conclut que l'insulino-résistance est un phénomène rare, si tant est même qu'il existe.

Entre ces deux opinions extrêmes se rangent la majorité des auteurs qui, à la suite de Mauriac et Aubertin, ont rapporté des observations nombreuses, dans lesquelles il a fallu, pour des régimes cependant convenables, des doses d'insuline anormalement élevées pour maîtriser le diabète. Et ces cas ne sont, ni si exceptionnels que le pense M. Labbé, ni si fréquents que le veut Rathery, qui semble au reste confondre les diabètes insulino-résistants avec les cas qui font l'objet de cette thèse, et dont la caractéristique est l'insulino-instabilité.

Comment se présentent ces malades? Mis en traitement dans les conditions que nous avons exposées, ces sujets continuent à présenter une glycémie et une glycosurie importantes : la cétose même peut résister. Et l'on est obligé alors d'augmenter considérablement les doses d'insuline pour réduire convenablement ces diabètes. Néanmoins l'on y parvient le plus souvent, et l'insulino-résistance n'est alors que partielle.

Dans d'autres cas exceptionnels, l'insuline paraît sans action. Des doses énormes sont sans effet. L'insulino-résistance est alors totale.

M. Labbé exige, pour qu'on puisse parler d'insulino-résistance que l'épreuve d'hypoglycémie par l'insuline pratiquée à jeun donne un résultat inférieur à celui que l'on obtient ordinairement. Mais ce test n'a rien d'absolu. M. Aubertin rapporte à ce propos l'histoire d'une malade chez qui l'injection de 10 unités provoquait une chute glycémique intense, alors que 40 unités suivies de l'absorption de 200 gr. de lait et de 20 gr. de pain (soit 15 gr. de glucides environ), n'amenait aucun fléchissement notable de la glycémie. Il semble dans ce cas, dit M. Aubertin, que l'insulino-résis-

tance ne se déclenchait que sous l'influence de l'apport même minime de glucides, comme si ceci déterminait, d'une manière anormalement intense, la mise en œuvre d'une action antagoniste particulièrement efficace.

En somme, les diabètes insulino-résistants apparaissent simplement comme des diabètes moins dociles que les autres à l'insulinothérapie; mais que l'on réduit quand même par de fortes doses. A un degré de plus, les doses les plus fortes étant elles-mêmes sans action, l'insulino-résistance est totale: c'est exceptionnel.

Enfin les diabètes de cette catégorie peuvent présenter une insulino-résistance permanente: ou, au contraire, l'insulino-résistance peut n'apparaître qu'épisodiquement dans le cours d'un diabète par ailleurs normal.

4° *Les diabètes à régulation glycémique insulino-instable.*

Les malades, étant soumis à la thérapeutique par l'insuline suivant les règles que nous avons énoncées au début, ne peuvent être ramenés à un état humoral normal. Il est impossible de supprimer la glycosurie, l'acétonurie et l'hyperglycémie; car on est bridé par des accidents hypoglycémiques, qui empêchent d'atteindre les doses d'insuline nécessaires. Ces accidents sont dus à des dénivellations rapides de la glycémie, suivies de réascensions hyperglycémiques de telle sorte que dans le nycthémère la courbe de glycémie subit des fluctuations considérables après chaque piqûre d'insuline. En définitive, la glycémie à jeun reste élevée, et la glycosurie persiste.

C'est à l'étude de ces faits bien particuliers et ainsi délimités que nous nous sommes exclusivement attachés. Ils sont rares, et nous n'avons pu en réunir que quelques observations. Ils sont parfois purs, ou intriqués avec d'autres phénomènes d'insulino-hypersensibilité ou d'insulino-résis-

tance. Ils sont enfin ou permanents, et s'établissent dès le début de la cure insulinienne pour se prolonger sans interruption, ou transitoires, et ne surviennent qu'épisodiquement au cours d'un diabète par ailleurs normal ou anormal, quant à ses réactions vis-à-vis de l'insuline.

Chapitre II

LES DIABETES A REGULATION GLYCEMIQUE INSULINO-INSTABLE

Vis-à-vis de l'insuline, tous les diabétiques, justiciables de ce traitement, ne réagissent pas d'une manière identique, ainsi que nous l'avons vu dans le chapitre précédent. Et c'est l'étude d'une de ces réactions particulières que nous nous proposons de faire, en partant de quelques observations. Voici d'abord les faits.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le professeur Aubertin).

Henri L... est diabétique depuis l'âge de 6 ans et demi. L'enfant, qui avait l'habitude de manger beaucoup de pain et de sucreries, se mit à présenter une soif excessive, une faim exagérée, et en même temps un amaigrissement marqué, qui attirèrent l'attention de ses parents. Un médecin consulté fit faire une analyse d'urines qui révéla une forte glycosurie avec acétonurie. L'enfant fut alors traité par des injections d'insulines diverses, Byla, Roussell et endopancrine, à la dose de 15 unités trois fois par jour ; mais il ne suivit aucun régime rigoureusement dosé. Ainsi, au petit déjeuner, il mangeait une omelette de deux œufs avec une tranche de porc, un morceau de pain et un demi-verre de vin ; à midi : une soupe de légumes verts ou un bouillon de viande, des pommes de terre, des légumes verts, de la viande, un bon morceau de pain et des fruits ; à quatre heures, il goûtait avec un morceau de pain, du fromage et de la viande, et le soir au dîner, prenait une bonne assiette de soupe, un plat de viande, des œufs, des pommes de terre, des légumes verts et des fruits. Malgré ce régime abondant, il avait toujours faim, et éliminait presque constamment plus de 100 grammes de sucre par jour, avec ou sans acétone suivant les périodes.

A deux reprises, l'enfant présenta des abcès au niveau des piqû-

res d'insuline. Il eut également plusieurs fois des accidents de précoma diabétique. Mais surtout, très souvent, malgré le régime et les faibles doses d'insuline, il eut de petits accidents que les médecins considérèrent comme étant des accidents d'hypoglycémie.

J'eus l'occasion de voir l'enfant pour la première fois à l'âge de 13 ans, le 30 juin 1932. L'examen clinique ne révéla chez lui rien de très anormal, si ce n'est un état de maigreur assez notable et une extrême nervosité : pendant tout le temps de l'examen, l'enfant ne tenait pas en place, allait, venait, touchait aux objets qui l'entouraient, répondait aux questions posées à ses parents et se montrait particulièrement turbulent.

L'examen somatique ne révéla rien d'anormal du côté du système nerveux, ni de l'appareil circulatoire, ni des poumons, ni du tube digestif : le foie notamment n'était pas gros.

Antécédents : l'enfant n'avait jamais été sérieusement malade ; une sœur bien portante ; pas de diabétique dans la famille. Par contre, un grand-père a dû être interné pour alcoolisme.

Ce qui me frappa dans l'histoire de ce malade, ce fut l'existence de fréquents accidents paraissant être des accidents d'hypoglycémie. La mère spécifia bien en effet qu'ils se produisaient toujours après les piqûres, qu'ils étaient caractérisés par des tremblements ; des sueurs profuses souvent ; une sensation de malaise ; un changement dans la physionomie de l'enfant qui devenait anxieux, inquiet, cessait d'être turbulent ; parfois un ralentissement du pouls : le tout cessait peu de temps après l'absorption de quelques morceaux de sucre. Or ces accidents survenaient bien que l'enfant fût soumis à un régime assez large, bien qu'il ne reçût que des quantités assez faibles d'insuline, étant donnée la gravité du diabète, et bien qu'il éliminât constamment du sucre en quantité notable par les urines.

Cependant, comme aucun régime constant n'avait été jusqu'alors suivi, et que, par conséquent, les accidents d'hypoglycémie pouvaient s'être produits lorsque la ration en glucides avait été insuffisante, nous avons mis le petit malade en observation dans une clinique, afin d'étudier son cas plus complètement. De plus, par ce moyen, nous pouvions éliminer l'hypothèse d'une supercherie : l'enfant ne disait-il pas ressentir des troubles pour pouvoir consommer du sucre?

A partir du 1er juillet 1932, on soumit strictement le patient au régime suivant :

Petit déjeuner :

250 gr. de lait avec café
20 gr de pain avec beurre.

Repas de midi :

soupe avec 15 gr. de tapioca
80 gr. de viande ou poisson

150 gr. de pommes de terre
300 gr. de légumes verts
20 gr. de fromage
40 gr. de pain
100 gr. de fruits
1 verre de vin

Dîner :

bouillon de légumes ou de viande avec
20 gr. de tapioca
1 à 2 œufs
150 gr. de pommes de terre
300 gr. de légumes verts
20 gr. de fromage
40 gr. de pain
100 gr. de fruits
1 verre de vin

En même temps, on fit trois injections d'insuline avant chacun des trois repas, et on recueillit tous les jours les urines de vingt-quatre heures en trois fractions correspondant aux trois périodes de la journée comprises entre les piqûres.

Le 1er juillet 1932, l'enfant reçut à 8 heures, à midi et à 19 heures, respectivement 15, 20 et 20 unités d'insuline. Il présenta vers 16 heures des sueurs, des tremblements, des vertiges et dut manger plusieurs morceaux de sucre. Les trois échantillons d'urine de la journée contenaient tous du sucre.

Le 2 juillet 1932, on fait 10, 20 et 15 unités. Vers 17 heures, l'enfant présenta des troubles qui l'obligèrent à manger une orange. Les trois échantillons contenaient encore cette fois du sucre.

Le 3 juillet 1932, pour essayer de réduire cette glycosurie, on injecta 15, 20 et 20 unités d'insuline. La glycosurie persista dans tous les échantillons et pourtant à 16 heures, il y eut des accidents hypoglycémiques plus prononcés que la veille.

Le 4 juillet 1932, pour éviter ces accidents qui survenaient toujours l'après-midi, on diminua la dose d'insuline du repas de midi, et l'on augmenta celle du matin de manière à ne pas diminuer la quantité totale injectée. On fit 17 unités en trois fois. Or, à 11 h. 45, l'enfant présenta des troubles hypoglycémiques prononcés et dut absorber 4 morceaux de sucre et une orange. A 16 heures, il eut encore des troubles qui furent jugulés par un seul morceau de sucre. L'analyse des urines donna les résultats suivants :

Urines de 8 heures à midi : 10 gr. 50 de glucose ; 0 d'acétone.

Urines de 12 heures à 19 heures : 4 gr. 59 de glucose; 0 d'acétone.

Urines de la nuit : 1 gr. 53 de glucose ; 0 d'acétone.

Le 5 juillet 1932, l'enfant fut soumis à un examen complet, dont nous donnons les résultats dans le tableau suivant :

Heures	Glycémie	Doses d'insuline et repas	Quantité d'urines	Analyse des urines	Manifestations hypoglycémiques
8 h.	plus de 3 gr. 47		184 cc.	Glucose : 9 gr. 06 Acétone : 0	
8 h. 15		15 unités Leo et petit déjeuner			
11 h. 15	0 gr. 93		270 cc.	Glucose : 13 gr. 93 Acétone : 0 gr. 15	
11 h. 12					tremblements, malaise avec yeux hagards, traits tirés, sueurs. 4 morceaux de sucre.
12 h.		15 unités Leo et déjeuner habituel			
16 h. 30	1 gr. 23		270 cc.	Glucose : 4 gr. 69 acétone : 0	
17 h. 15					accidents d'hypoglycémie. 3 morceaux de sucre.
19 h.		15 unités Leo et dîner habituel			
21 h.					accidents hypoglycémiques prononcés et prolongés. 6 morceaux de sucre en plusieurs fois.
lendemain matin			940 cc.	Glucose : 9 gr. 06 acétone : 0	

Ainsi, malgré un régime comprenant environ 140 grammes de glucides, 55 grammes de protides et 100 grammes de lipides, et bien que le malade n'ait reçu que des doses modérées d'insuline,

il a présenté des accidents hypoglycémiques dans les deux à trois heures suivant chacune des trois injections, et sa glycémie est tombée de près de 4 grammes au-dessous de 0 gr. 90. Malgré cela, il a été impossible de rendre les urines libres de sucre, au moins pendant la plus grande partie de la journée.

Le 6 juillet 1932, on n'injecta que trois fois 12 unités d'insuline. Il n'y eut qu'un léger accident hypoglycémique à 18 heures. Dans la nuit du 6 au 7, l'enfant émit 970 cc. d'urines renfermant : glucose : 11 gr. 47 ; acétone : 0 gr.

Le 7 juillet 1932, on répéta l'expérience du 5. Les résultats furent les suivants :

Heures	Glycémie	Doses d'insuline et repas	Quantité d'urines	Analyse des urines	Manifestations hypoglycémiques
8 h. 1/4	4 gr. 50				
8 h. 30		12 unités endopancrine et petit déjeuner			
11 h. 55	0 gr. 74		440 cc.	Glucose :19,50 Acétone : 0 gr. 22	
12 h. 5					malaise intense, faim considérable sueurs et tremblements. 4 morceaux de sucre.
12 h. 35	1 gr. 50				
13 h.		12 unités endopancrine déjeuner			
19 h.		12 unités endopancrine et dîner			
					pas d'accidents dans après-midi ni la nuit.

Le 8 juillet 1932, l'enfant repartit chez lui dans les Basses-Pyrénées, et je prescrivis aux parents d'injecter 12 unités d'insuline Leo trois fois par jour avec le régime indiqué précédemment.

Le 23 juillet 1932, la mère écrivit que, les accidents se produisant avec fréquence vers 11 h. 30, elle a dû diminuer la dose du matin

et ne faire que 10 unités. Malgré cette précaution, il se produisit encore des troubles de temps à autre en fin de matinée. Une analyse portant sur les urines de vingt-quatre heures montra à cette date : glucose : 24 gr. 30 ; acétone : 0.

Pour essayer de supprimer les crises du matin, je conseillai à la mère d'abaisser à 8 unités la dose de la première injection, et de porter le pain du petit déjeuner à 40 grammes.

Le 5 août 1932, malgré ces précautions, l'enfant, écrivit la mère, présenta encore, en fin de matinée, une grande sensation de faim, avec faiblesse dans les jambes, sueurs et tremblements. Les urines de vingt-quatre heures renfermaient : glucose : 23 gr. 73 ; acétone : 0.

Je conseillai de maintenir la dose de 8 unités pour la première injection, de donner toujours 40 grammes de pain au petit déjeuner, mais de plus de donner 20 grammes de pain vers 10 heures du matin pour prévenir les accidents.

Le 12 août, la mère signala que les accidents d'hypoglycémie avaient disparu le matin, mais étaient apparus au milieu de l'après-midi.

Je conseillai de donner également à 16 heures 20 grammes de pain, sans rien changer par ailleurs au régime.

Le 24 août 1932, Mme L... écrivit : « Le procédé de lui donner les 20 grammes de pain réussit bien, à condition qu'il le mange trois heures après la piqûre. S'il le prend trop tôt, le malaise se produit la même chose ; mais si nous observons le temps exact de trois heures, il ne se produit pas de malaise. L'enfant va bien ; mais je remarque qu'il est plus altéré, surtout le soir. »

Le 14 septembre 1932, la mère signala que les accidents hypoglycémiques se produisaient presque tous les jours, surtout le soir après le dîner, et qu'elle était obligée de donner souvent quelques morceaux de sucre supplémentaires pour faire disparaître les troubles.

Quelques jours après, l'enfant présenta une indisposition gastro-intestinale avec vomissements, gros foie et un peu de diarrhée.

Les urines de vingt-quatre heures renfermaient à cette époque : glucose : 26 gr. 52 ; acétone : 0 gr. 18.

Le médecin prescrivit du calomel, diminua le régime et les piqûres pendant quelques jours. Tout rentra dans l'ordre. L'enfant reprit son régime antérieur, et reçut à nouveau 9 unités le matin, 10 à midi et 10 le soir.

Le 8 novembre, la mère signala que devant la fréquence des accidents hypoglycémiques, elle dut diminuer les doses d'insuline et ne faire que 9 unités à chacune des injections. Les urines de vingt-quatre heures contenaient toujours : glucose : 24 gr. 36 ; acétone : 0 gr. 14.

Le 21 décembre, Mme L... écrivit : « Mon fils se maintient assez bien, si ce n'est qu'il présente des malaises assez fréquents qui

m'inquiètent bien. J'ai été obligée de réduire les doses à 7 unités pour chaque piqûre. Malgré cela, ce soir encore à 17 heures, il a présenté un accident, d'ailleurs léger. Mais il y a deux jours, à 19 heures, il a été tellement malade que nous étions sur le point d'aller chercher notre médecin. Il avait une grande sensation de faim, tremblait de tous ses membres, suait à profusion, et son pouls était si ralenti que nous avions peur qu'il ne s'arrête. Il a fallu 9 morceaux de sucre et une banane. Que faire ?... Il suit pourtant son régime aussi bien que possible. Je veille à ce que rien ne traîne pour que l'enfant ne vole rien. Malgré cela, ses urines contiennent encore du sucre et de l'acétone... »

Je conseillai alors à la mère d'augmenter la quantité de pain de chaque repas et de la porter à 80 grammes au lieu de 40 grammes : ceci tout en continuant à donner 30 grammes de pain à 10 heures du matin et à 16 heures.

Le 6 janvier 1933, nouvelle lettre de la mère : « J'ai fait ce que vous m'avez dit. Malgré cela, il survient encore de petits accidents de temps à autre, soit dans l'après-midi, soit le soir vers 9 heures. Mais ces troubles sont légers... Actuellement, il reçoit 7 unités le matin, et 8 unités à midi et le soir... J'ai l'impression qu'il doit y avoir une forte glycosurie, car le malade a très soif... »

Le 20 janvier 1933, effectivement, les urines de vingt-quatre heures renfermaient : glucose : 122 gr. 40 ; acétone : 0 gr. 22. La mère spécifia que les urines avaient été recueillies un jour où il n'y avait pas eu d'accidents et où, par conséquent, l'enfant n'avait pas absorbé de sucre en supplément de sa ration. Malgré la richesse du régime, les faibles doses d'insuline et la forte glycosurie, de petits accidents survinrent encore de temps à autre.

Comme nous lui écrivions que ceci nous paraissait suspect, et qu'il y avait lieu de se demander si l'enfant ne trichait pas pour avoir du sucre, Mme L... répondit le 23 janvier : « Ne croyez pas qu'il s'amuse en me disant qu'il est malade. Ses malaises sont bien réels, car lorsqu'il les a, il a une grande gêne pour respirer, et son cœur subit des battements exagérés, puis on dirait qu'il s'arrête de battre. De plus, il se produit presque toujours des sueurs... » Elle ajouta que depuis une semaine les troubles avaient cependant disparu et que, dans ces conditions, pour faire baisser la glycosurie, elle se proposait de supprimer 40 grammes de pain par repas et de porter les doses d'insuline à 9 unités au lieu de 8.

Le 3 février 1933, les urines de vingt-quatres renfermaient : glucose : 93 gr. 96 ; acétone : 0 gr. 10. Mme L... signala que les malaises étaient moins fréquents qu'autrefois, mais se produisaient tout de même de temps en temps. Elle écrivit en outre que l'enfant était un peu grippé et toussait, et ajouta cette remarque qui montre combien elle observait son malade avec attention : « J'ai toujours remarqué que lorsqu'il avait quelque chose en plus de son diabète, vite le sucre et même l'acétone faisaient une évolution. »

De fait, sans rien changer au traitement, la glycosurie tomba le 3 avril 1933 à 49 grammes par vingt-quatre heures et l'acétonurie à 0.

Le 22 avril 1933, la mère écrivit que l'enfant allait à peu près, avec de petits malaïses de temps à autre. Mais elle trouve qu'il ne se développe pas suffisamment.

Le 30 juin 1933, les urines de vingt-quatre heures renferment : 43 gr. 68 de glucose et 0 gr. 28 d'acétone.

Le 22 juillet 1933, l'enfant revint à Bordeaux se faire examiner. Depuis un an, il avait grandi de 2 centimètres et augmenté de 3 kilos. Il présentait un teint un peu jaune et un foie un peu gros. Il a suivi régulièrement son régime, ainsi composé :

Petit déjeuner :

250 gr. de lait avec café
40 gr. de pain
10 gr. de beurre

A 10 heures :

20 gr. de pain

A midi :

potage avec 15 gr. de vermicelle.
80 gr. de viande
150 gr. de pommes de terre
2 à 300 gr. de légumes verts.
100 gr. de fruits
40 gr. de pain

A 16 heures :

20 gr. de pain

A 19 heures :

comme à midi

Il recevait trois fois 12 unités par jour. Les urines de vingt-quatre heures renfermaient : 31 grammes et 0 gr. 20 d'acétone. L'enfant urinait 1 lit. 400. Il est à signaler qu'il était de plus en plus turbulent, instable, et éprouvait un perpétuel besoin de remuer. Il présentait enfin des accidents d'hypoglycémie assez fréquents.

Le 27 juillet, nous répétâmes les observations pratiquées un an auparavant :

Heures	Glycémie	Doses d'insuline et repas	Glycosurie	Acétonurie	Manifestations hypoglycémiques
8 h.	4 gr. 12		39 gr.	0	
8 h. 15		12 unités et petit déjeuner			
10 h.	3 gr. 66		39 gr.	traces	
10 h. 15		20 gr. de pain			
12 h.	2 gr. 33		26 gr. 81	traces	
12 h. 15		12 unités et déjeuner habituel			
15 h.	1 gr.	...	2 gr. 60	0	
15 h. 5		20 gr. de pain			
15 h. 15					accidents hypoglycémiques plus prononcés.
20 h.	2 gr. 35		3 gr. 54	0	
20 h. 15		12 unités et diner habituel			
nuit	: sans incidents.				

Il semble, si l'on compare ce résultat à celui qui fut obtenu dans des conditions analogues l'année précédente, que les dénivellations de la glycémie ont été cette fois un peu moins prononcées, malgré le léger malaise de 15 heures. Le malade repartit chez lui. Rien ne fut changé au régime. Comme l'enfant présentait une nervosité excessive, on conseilla un peu de gardénal.

Le 11 novembre, la mère annonça que les accidents d'hypoglycémie étaient moins fréquents, bien que les doses d'insuline aient été portées à 14 unités par piqûre.

Mais, en fin de novembre 1933, le malade présenta pendant quelques jours de la fièvre avec des troubles digestifs, qui disparurent, comme la première fois, avec du calomel.

Le 12 janvier 1934, la mère écrivit que l'enfant suivait régulièrement son régime, et qu'elle lui faisait trois piqûres de 15 unités chacune. Les accidents se produisaient de temps à autre, surtout par périodes, mais moins fréquemment qu'autrefois. L'enfant prenait régulièrement deux comprimés de Sédoneurol par jour.

Nous voyons ainsi combien le diabète de cet enfant est particulier, et se distingue de l'évolution ordinaire des diabètes consomptifs correctement traités. Dès le début, et nous insistons sur ce point, il a été impossible de supprimer sa glycosurie sans provoquer des accidents d'hypoglycémie, et ceci, nous le soulignons également, avec des doses d'insuline très faibles: de plus, l'écart entre les doses tolérées et les doses provoquant des accidents, est minime : 1 à 2 unités souvent. Cependant l'action de l'insuline est effective puisque la glycémie baisse notablement après chaque injection. Ce qui nous frappe le plus dans ce cas, c'est la persistance de la glycosurie à plusieurs moments de la journée, alors que dans le même nycthémère des accidents hypoglycémiques intenses se produisent: il n'est pas possible en définitive de rendre cet enfant constamment aglycosurique.

Enfin nous remarquons qu'une amélioration légère de cet état paraît coïncider avec l'adjonction à la cure insulinienne de calmants du système nerveux.

De tels faits doivent être rares, car nous en avons trouvé très peu de semblables relatés dans la littérature médicale. Rathery surtout signale ces cas, mais il les range dans les insulino-résistances, opinion que nous ne partageons pas, ainsi que nous l'exposerons. Il cite, en particulier, l'histoire « d'une diabétique qui depuis plusieurs années était soumise à la médication insulinique; or, comme sa glycosurie persistait, quoique à un taux très abaissé, elle avait à plusieurs reprises tenté d'augmenter sa dose d'insuline. Or, chaque fois qu'elle voulait ajouter 3 ou 4 unités seulement à sa dose habituelle, les phénomènes d'intolérance se produisaient ».

Ce cas peut se rapprocher de notre observation. Il n'en est pas tout à fait de même des deux autres du même auteur que nous exposons maintenant.

OBSERVATION II

RATHERY : in *Traitement insulinique du diabète.*

Mme Gal..., 33 ans, avait au début 159 grammes de sucre, 2 gr. 47 d'acétone acide diacétique et 16 gr. d'acide β avec 40 unités d'insuline : elle tomba à 24 grammes de sucre, 0 gr. 27 d'acétone acide diacétique, 0 gr.61 d'acide β. Pendant deux ans, on la traite par insuline : on tente d'augmenter la dose à plusieurs reprises et de monter à 50 et 60 unités ; dès qu'on atteint 60 unités, des accidents d'intolérance se produisent. Actuellement, au bout de deux ans de traitement, elle a 72 grammes de sucre, 0 gr. 63 d'acétone acide diacétique, 2 gr. 61 d'acide β. Sa glycémie de 1 gr. 47 est montée à 3 gr. 09.

OBSERVATION III

RATHERY : in *Traitement insulinique du diabète.*

Mme Fil... ne peut dépasser la dose d'insuline de 60 unités ; à maintes reprises, des phénomènes d'intolérance se sont produits. Or, sa glycémie de 1 gr. 90, au bout d'un an de traitement, est montée successivement à 2 gr. 65, 2 gr. 60 et 3 gr. 25, et au bout de deux ans, la glycosurie, qui était immédiatement tombée de 162 grammes à 39 grammes, reste à 29 grammes ; ses corps acétoniques primitivement à 1 gr. 01 (acétone-acide diacétique) et 5 gr. 35 (acide oxybutyrique) qui étaient tombés à 0 gr. 20 et 0 gr. 25 restent à 0 gr. 15 et 0 gr. 5.

Autant qu'on puisse se baser sur des observations aussi incomplètes, il semble que, si elles se rapprochent de la nôtre par l'apparition d'accidents hypoglycémiques, sans qu'il soit possible de supprimer la glycosurie et par la faible marge entre la dose d'insuline tolérée et la dose provoquant ces accidents, elles s'en distinguent par ce fait qu'il y a ici aggravation progressive du diabète. C'est du moins ce qui semble résulter plus particulièrement dans la seconde de ces observations de l'étude de la glycémie. Nous admettons, bien entendu, que cette étude a été faite chaque fois dans des conditions absolument identiques.

A la suite, Rathery cite d'autres cas, mais qui nous paraissent être des faits, soit d'insulino-résistance vraie, soit

d'aggravation d'un diabète consomptif malgré le traitement insulinien. Aussi nous ne les retiendrons pas parmi nos observations.

Il en est de même des observations de Gunnar-Rosendahl, d'Heimann-Trosien et d'Hirsch-Kauffmann, de Beck, qui rapportent des cas de mort par hypoglycémie à la suite de très faibles doses d'insuline. Outre l'évolution fatale, la continuation des phénomènes d'hypoglycémie plusieurs jours après la cessation de toute injection d'insuline sépare nettement ces cas de ceux que nous étudions. Il semble bien qu'ici l'injection d'insuline ait déclenché un état d'hyperinsulinisme grave entraînant la mort. Cela n'a rien à voir avec les cas que nous rapportons.

Nous ne ferons pas rentrer non plus dans le cadre de notre description les cas dont on trouve quelques observations dans la littérature, tels que celui de Maddock et Trimble où un enfant de 6 ans, dont la glycémie à jeun était de 2 gr. 30, reçut à 8 heures 10 unités d'insuline, à 10 heures 50 gr. de jus d'orange, et dont, malgré cela, la glycémie baisse à 11 h. 20 à 0 gr. 43 sans symptômes. Tous ces cas de chutes glycémiques importantes sans signes avec de faibles doses d'insuline, outre qu'ils ne semblent pas rigoureusement suivis, nous apparaissent plutôt comme des expériences ou des curiosités, sans portée clinique ou pratique importante. Certains paraissent relever d'une hypersensibilité à l'insuline. Nous ne les retiendrons pas.

Sigwald, dans sa thèse, signale que Depisch a observé l'apparition d'accidents hypoglycémiques à la suite d'une augmentation de dose de seulement 4 à 5 unités. En nous rapportant au texte, il ne nous a pas semblé qu'il s'agisse de cas de diabète.

Jusqu'ici, dans tous les cas que nous avons étudiés, les phénomènes d'insulino-instabilité se sont produits dès l'installation de la cure insulinienne et se sont poursuivies sans interruption. D'autre part de faibles doses d'insuline étaient tolérées, et l'augmentation d'à peine quelques unités suf-

fisait à amener des accidents. Mais il est toute une autre série de faits d'insulino-instabilité que l'on pourrait appeler transitoire, par opposition aux autres étudiés jusqu'ici, et qui sont permanents. Ils paraissent plus nombreux, et consistent surtout en ce que, au cours d'un diabète réagissant jusque-là normalement à l'insuline, il apparaît des périodes où des réactions hypoglycémiques anormales se produisent, avec persistance de la glycosurie: tout comme dans l'observation de notre petit malade. Ces périodes sont d'une durée variable. Après elles, la cure d'insuline agit normalement comme auparavant.

Aubertin, un des premiers, signala ces faits lorsqu'il dit : « Il y a des cas où, sans que l'on puisse savoir pourquoi, un diabétique présente des réactions hypoglycémiques à la suite de doses auxquelles il était habitué depuis longtemps, et sans que rien soit changé par ailleurs dans son régime, dans l'accomplissement de ses fonctions digestives ou dans son activité. Rijtma a observé ainsi un homme qui, à la suite de l'injection de la dose ordinaire d'insuline, présenta des symptômes d'une gravité extrême qui ne disparurent que lentement et à la suite de grandes doses de glucose. Le taux de la glycémie était pendant ce temps très inférieur à la normale... »

Voici une belle observation typique de ces états.

OBSERVATION IV

P. Merklen, M. Wolf et A. Adnot

Ancien légionnaire, âgé de 35 ans, réformé en 1926 pour paludisme et pour dysenterie amibienne avec entérite chronique consécutive.

C'est pour cette entérite qu'il entre à la clinique médicale A en juin 1927. En l'examinant, nous ne notons rien aux différents viscères ; pas de grosse rate perceptible. Apyrexie. Nous apprenons par contre que le sujet a beaucoup maigri et se sent très asthénié depuis quelque temps ; il présente une polyurie de 3 litres environ. L'examen des urines montre une glycosurie de 60 grammes par litre et des traces d'acétone, celui du sang une glycémie de 4 gr. 28.

Ce diabète se montre résistant. Ce n'est que par une très forte diminution de la ration des hydrates de carbone et par des injections d'insuline poussées à la dose de 240 unités par jour que nous obtenons la disparition du sucre urinaire. Malgré cela, la glycémie, étudiée par différents dosages, oscille entre 2 gr. 50 et 2 gr. 80. Peu à peu, nous arrivons à maintenir ces résultats avec des doses d'insuline décroissantes jusqu'à 180 unités. L'acétone s'observe de façon variable, mais toujours en faibles quantités. Ainsi se dessine une certaine stabilité qui dure plusieurs mois.

De son côté, l'état général se remonte et reste bon ; reprise notable de poids : le malade ne ressent plus de fatigue et ne demande qu'à s'occuper. Il nous donne l'impression d'être amélioré autant qu'il peut l'être. Le chiffre de la glycémie s'élève dès qu'on essaye d'abaisser l'insuline au-dessous de 180 unités.

Quant à l'entérite, bien que sa nature amibienne ne fût pas démontrée, nous l'avions traitée par l'émétine aidée du régime classique ; elle avait été assez vite arrêtée.

Le 17 février 1928 : glycémie à jeun, 2 gr. 87 ; pas de glycosurie ; traces d'acétone. Le régime est le suivant : crème, 300 grammes ; jambon, 50 grammes ; viande, 200 grammes ; légumes, 1.000 grammes ; beurre, 100 grammes; fromage, 50 grammes ; 4 œufs ; un quart de litre de vin.

A partir du 26 février, éclatent subitement des incidents que rien ne pouvait faire prévoir. Ce jour-là, à 16 heures, crise brutale à type d'excitation. Le sujet se met à crier, à gesticuler au milieu de la salle; il se livre à toute sorte de contorsions et de grimaces. Yeux égarés. Mis au lit, il cause beaucoup et continue à s'agiter ; il répond toutefois à peu près à certaines questions. Au bout de quelque temps, il se calme et tombe dans le coma. Il se réveille une demi-heure plus tard, accusant une assez forte fatigue et ne se rappelant pas ce qui vient de se passer.

Le 27 février : glycémie à jeun, 2 gr. 48. Toujours régime réduit en hydrates de carbone et 180 unités quotidiennes d'insuline.

Le soir, à 16 heures et demie, deuxième crise semblable à celle de la veille, avec quelques variantes. Ainsi le malade ne répond pas aux questions ; de plus, il lance des interjections incohérentes et évoque au hasard divers souvenirs de sa vie marocaine. Coma consécutif avec sueurs abondantes mouillant les draps ; la bouche est remplie de salive. Membres quelque peu contracturés. Réflexes vifs. Pupilles normales. Pas de Babinski. Le patient se réveille à 21 heures, très abattu et amnésique. Pendant la crise, la réserve alcaline est à 50.

Les jours suivants, aucune anomalie à relever. Le malade reste aglycosurique ; il n'a pas d'acétone. Sa glycémie est de 2 gr. 18 le 5 mars.

Le 11 mars, troisième crise analogue aux précédentes par ses caractères généraux, mais plus atténuée.

Le 13 mars, à 13 heures et demie, quatrième crise, toujours avec la même agitation, assez rapidement suivie de coma. A 16 heures, ce dernier persiste, accompagné de sueurs abondantes et d'une respiration stertoreuse. La bouche est inondée de salive, qui s'écoule au dehors par intervalles. Yeux mi-clos. Légère contracture des membres supérieurs en flexion, des membres inférieurs en extension. Vivacité des réflexes osseux et tendineux. Pas de Babinski ; pupilles réagissant bien à la lumière.

A ce moment, prise de sang ; la glycémie n'est que de 0 gr. 47. Ce que voyant, on pratique immédiatement une injection intraveineuse de 200 cc. de sérum glucosé isotonique. Au cours de cette injection, le malade sort peu à peu de son coma, parle par interjections et commence à bouger. A la fin de l'injection, il apparaît conscient et répond quelque peu quand on l'interroge. Aucun souvenir ; grande fatigue. A noter l'absence de sensation de faim. On donne 20 grammes de sucre per os.

A 20 h. 30, la glycémie est remontée à 1 gr. 82. Bon état, fatigue mise à part.

Le 14 mars, au matin, glycémie à jeun de 1 gr. 55. On laisse le sujet au régime suivi jusqu'à présent, mais sans insuline. La journée se passe sans incidents.

Le 15 mars, glycémie le matin à jeun de 3 gr. 65. Le malade reçoit 60 unités d'insuline, dose qui est renouvelée à 13 heures, soit seulement 120 unités, de façon à parer, si possible, à l'hypoglycémie.

A 22 h. 30, cependant, nouvelle crise d'agitation avec début de coma. Glycémie à 0 gr. 46 ; réserve alcaline à 40. On injecte 140 cc. de sérum glucosé isotonique ; le malade sort aussitôt de sa torpeur, reconnaît son entourage, mais bientôt manifeste à nouveau des signes d'agitation. Tandis que cette dernière se calme, la glycémie remonte à 0 gr. 92.

Le lendemain 16 mars, sans nouvelle ingestion de sucre, glycémie à 1 gr. 97 ; traces de sucre dans les urines. On réduit l'insuline à 80 unités données en deux fois matin et soir, le régime étant maintenu identique.

A 15 h. 30, légères agitation et divagation, bientôt calmées par un peu de sucre.

Le 17 mars, 40 unités d'insuline pour la journée. Pas de glycosurie.

Le 18 mars, 60 unités. Pas de glycosurie.

Le 19 mars, 60 unités. Glycémie à 3 gr. 25, traces d'acétone, toujours sans sucre dans l'urine.

Le 21 mars, glycémie à 3 gr. 82. Réserve alcaline à 68.

Le 23 mars, 80 unités d'insuline.

La fin du mois de mars se passe sans incidents. Pas de glycosurie.

Le 2 avril, vu le bon état du malade, au régime antérieur on ajoute 50 grammes de pain. Mais le sucre réapparaît dans l'urine. Aussi augmente-t-on l'insuline à 120 unités, tout en maintenant le

pain, et cela jusqu'au 8 inclus. Traces intermittentes de sucre et d'acétone dans l'urine.

Le 9 avril, on supprime le pain afin de faire disparaître le sucre urinaire, en surveillant le malade de fort près.

Le 21 avril, début d'accidents hypoglycémiques, divagation et agitation, aussitôt arrêtées par ingestion de sucre. Même état des urines.

Le 22 avril, espérant empêcher les accidents de la veille, on abaisse l'insuline à 80 unités, quoique la glycosurie soit de 2 gr. 50 par litre. Malgré cela, le soir, les troubles reprennent.

Le 23 avril, on descend à 60 unités. Glycémie, 4 grammes. Glycosurie, 23 grammes. Traces d'acétone.

Le 24 avril, glycosurie à 51 grammes avec apparition franche d'acétone. On reprend les 120 unités d'insuline que l'on continue les 25 et 26.

Dans la nuit du 26 au 27, petit accident confusionnel d'hypoglycémie, facilement enrayé.

Le 27 avril, au matin, à jeun, 4 grammes de glycémie. On laisse le malade au jeûne toute la journée, sans lui donner d'insuline.

Le 28 avril, on s'arrête, après plusieurs tâtonnements, au régime suivant : 200 grammes de viande, 120 grammes de beurre, 1 œuf, 300 grammes de crème, 50 grammes de pain, un quart de litre de vin. On laisse deux jours le malade sans insuline ; sa glycosurie est le 28 de 27 grammes ; le 29 de 42 gr. 50, avec des traces d'acétone.

Le 30 avril, on reprend l'insuline à la dose de 40 unités.

Le 2 mai, glycosurie à 30 grammes ; glycémie à 2 gr. 16.

Le 5 mai, montée de la glycémie à 6 gr. 18. On donne 60 unités d'insuline ce jour-là et les jours suivants.

Le 8 mai, glycémie à 3 gr. 20. Pas de glycosurie ; traces d'acétone.

Le 11 mai, l'insuline est élevée à 80 unités, le régime ne variant pas. A ce taux, le malade reste en bon état, n'a pas d'accidents d'hypoglycémie ; légère glycosurie intermittente ; traces d'acétone de temps à autre. Quant à la glycémie, elle oscille selon les jours entre 2 grammes et 3 grammes, dépassant même parfois ce dernier chiffre de quelques centigrammes.

Dans les mois consécutifs, rien de spécial à noter au point de vue qui nous occupe. L'insuline a été élevée à 100 unités. Pas de crises d'hypoglycémie pendant longtemps.

Au début de septembre, le taux des hydrates de carbone est fixé à 180 grammes par vingt-quatre heures sans qu'augmente la glycémie ni qu'apparaisse une glycosurie notable.

Mais le 8 septembre, reprise des accidents hypoglycémiques, caractérisés par de la confusion et de l'agitation, d'abord espacés et se rapprochant bientôt de plus en plus. On a pu doser, le 12 septembre, au commencement d'une crise, une hypoglycémie de

0 gr. 45 ; grâce à une injection intraveineuse de 20 cc. de glucose à 47 p. 1.000, soit 0 gr. 94 de glucose, le sucre du sang monta aussitôt à 0 gr. 95, tandis que cédaient les accidents. A partir du lendemain, l'insuline n'est plus administrée qu'au taux de 80 unités.

Dès lors, les troubles s'apaisent. Le 10 octobre, on essaie d'augmenter les hydrates de carbone ; mais la glycémie monte et la glycosurie atteint 6 gr. 50 à 8 gr. 50 par litre. Après diminution des aliments sucrés, nouveaux accidents d'hypoglycémie semblables aux précédents qui obligent à abaisser l'insuline à 60 unités.

A partir de novembre, ces accidents ne se reproduisent plus guère, quoique l'insuline soit donnée à 80 unités. Etat général bon ; vie assez active. Glycosurie faible par intervalles ; parfois légères traces d'acétone. La glycémie, toujours entre 2 et 3 grammes, s'abaisse en général vers 17 heures.

La situation est encore telle actuellement.

Nous voyons donc combien, en ses périodes de réactions hypoglycémiques, cette observation se rapproche de la nôtre. Ce sont les mêmes chutes hypoglycémiques intenses à des doses d'insuline, ici très inférieures aux doses jusque-là tolérées. Mais, outre le caractère transitoire de ces crises, elle s'en distingue aussi par de nombreux points. D'abord sur les doses, ainsi que nous l'avons souligné au début : ici 60 à 80 unités sont bien tolérées même dans les périodes de crises hypoglycémiques intenses; il n'y a pas seulement que quelques unités comprises entre les doses tolérées et celles provoquant des accidents. De plus, si la glycémie est restée élevée, on a pu cependant arriver à supprimer la glycosurie, même dans certaines des périodes où se produisaient des phénomènes d'insulino-instabilité; il est vrai que dans d'autres de ces périodes la glycosurie persistait.

Enfin, dans ce diabète, il semble bien que des phénomènes d'insulino-résistance se soient produits au début du traitement. Il a fallu jusqu'à 240 unités par jour pour réduire une glycosurie de 60 grammes par litre : ce qui est beaucoup, même avec le régime prescrit. Il semble bien aussi que l'on puisse ici parler d'amélioration du diabète sous l'influence de la thérapeutique par l'insuline, puisqu'au bout de un an environ de traitement une réduction de gly-

cosurie identique à celle du début était obtenue avec des doses de plus de moitié moindres.

Dans notre Observation I, nous avons vu un cas de diabète à régulation glycémique insulino-instable survenir dans une forme consomptive sensible à de faibles doses d'insuline (diabètes insulino-hypersensibles). Dans l'observation précédente de Merklen, cette insulino-instabilité a été observée chez un sujet en période de sensibilité moyenne à l'insuline. Voici maintenant deux cas de régulation glycémique insulino-instable chez des sujets en même temps insulino-résistants.

OBSERVATION V

(*In* thèse Sigwald).

Une jeune diabétique de 18 ans est vue en 1927 pour la première fois. Au cours d'un examen général, on constate son diabète et elle présente de l'amaigrissement.

Elle fait un coma diabétique en juillet 1927 ; l'insuline la guérit, mais une rechute se produit le mois suivant.

Lorsqu'elle entre dans le service en octobre 1927, on constate une forte glycosurie et de l'acétonurie. Au début, elle reçoit chaque jour 100 unités d'insuline ; sa glycémie oscille entre 5 gr. 15 et 6 gr. 62 ; l'acétonurie persiste. A plusieurs reprises, la malade fait des menaces de coma et il faut augmenter à 130 et 140 unités la dose quotidienne d'insuline ; sa glycémie reste à 6 grammes.

En 1928, elle reçoit 120 unités chaque jour ; en août, il faut lui faire 200 et 220 unités au cours d'une typhoïde contrôlée par le séro-diagnostic.

En octobre, alors qu'elle est convalescente de son infection, elle reçoit 220 unités. Le 25 de ce mois, elle fait un crise hypoglycémique constituée par des cris, de l'agitation et des contorsions. Elle s'arc-boute sur son lit et se met en arc de cercle ; elle réalise un tableau comparable à celui des grandes crises hystériques. L'administration de glucose fait disparaître rapidement ces accidents qu'elle a faits tout en conservant de l'acétonurie.

Le mois suivant, devant une menace d'acidose, on est amené à augmenter l'insuline à 240, 250, puis 260 unités ; son régime comporte 70 grammes de glucides. Le 16 novembre, elle fait à nouveau une crise d'agitation avec attitude passionnelle comparable à la première. On lui laisse la même dose d'insuline et chaque après-midi une crise plus ou moins intense survient. Elle conserve néan-

moins une glycosurie de 19 grammes par vingt-quatre heures ; de l'acétone, 0 gr. 96, et de l'acide β oxybutyrique, 0 gr. 69.

On augmente encore l'insuline à 280, puis 290 unités réparties en 4 injections. Dans l'après-midi, elle a chaque jour de petits signes d'intolérance, mais sa glycémie du matin faite à jeun est de 5 gr. 22.

Le 5 décembre 1928, elle reçoit une dose de 270 unités. Vers 7 heures du soir, elle fait une crise suivie de convulsions épileptiformes et tombe dans le coma. On constate des contractures en flexion du membre supérieur et en extension du membre inférieur; ses réflexes sont exagérés et il existe un signe de Babinski bilatéral. Par l'ingestion de six morceaux de sucre et par l'injection d'un demi-milligramme d'adrénaline, elle revient à elle. Au cours de sa crise, la glycémie est de 0 gr. 40 et il n'y a pas de glucose ni d'acide diacétique dans les urines. Le lendemain, l'état de la malade est normal ; le signe de Babinski a disparu. On baisse l'insuline à 230 unités, mais vers 3 heures de l'après-midi survient une nouvelle crise : elle pousse des cris, se débat, fait des contorsions, répond à peine aux questions ; la glycémie est de 0 gr. 50. Par l'ingestion de sucre, la crise disparaît rapidement.

Les jours suivants, on baisse l'insuline à 120 unités, mais l'acétonurie réapparaît rapidement et il faut augmenter les doses.

Pendant l'année 1929, elle reçoit chaque jour 180 unités. Sa glycémie reste au-dessus de 5 grammes et néanmoins elle a fréquemment des malaises l'après-midi.

En 1930, la dose d'insuline qu'elle reçoit est de 150 unités. Depuis, elle est traitée et suivie régulièrement et les malaises sont plus rares.

Tout en regrettant que le régime soit par trop insuffisamment indiqué, il nous semble que ce cas peut également être rapproché de nos autres observations. Sans doute les doses d'insuline sont-elles ici très importantes, sans doute l'étude de la glycosurie est-elle complètement négligée au profit exclusif de celle de la glycémie, néanmoins la malade de Sigwald, comme le malade de Merklen, a des périodes où les doses d'insuline sont insuffisantes à abaisser la glycémie d'une façon permanente, et où cependant des accidents d'intolérance se produisent, obligeant à les réduire.

Voici une autre observation superposable à la précédente:

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. le professeur Aubertin).

L... Valentine, 18 ans, atteinte de diabète consomptif depuis le milieu de 1918. Soumise d'abord irrégulièrement à un régime composé approximativement : de 130 grammes de glucides, 150 grammes de protides et 100 grammes de lipides, elle reçut jusqu'en octobre 1930, de 100 à 120 unités d'insuline par jour. Ce qui ne l'empêcha pas d'uriner de 70 à 100 grammes de glucose et de 1 à 2 grammes d'acétone par vingt-quatre heures, de faire à deux reprises du coma diabétique (septembre 1929-juin 1930), et de présenter en juillet 1930 une cataracte bilatérale qui la rendit aveugle. Depuis octobre 1931, date à laquelle je l'ai vue pour la première fois, j'ai essayé tout d'abord de réduire le régime à 80 grammes de glucides, 55 grammes de protides et 50 grammes de lipides tout en maintenant les mêmes doses d'insuline. La glycosurie s'abaissa aux environs de 50 grammes et l'acétonurie tomba à des taux de 0,05 à 0,20 par vingt-quatre heures. Pour essayer de parfaire le résultat, j'ai porté les doses d'insuline à 140, puis 150 unités par jour, sans rien changer au régime. Malgré cela, la glycosurie persista constamment, atteignant de 15 à 30 grammes par vingt-quatre heures. L'acétonurie exista également presque tout le temps, mais en faible quantité.

Au début de 1933, la cataracte ayant mûri, la malade entra en maison de santé. La glycémie à jeun était alors de 5 gr. 92 ; la glycosurie, de 30 grammes par vingt-quatre heures ; l'acétonurie, de 0 gr. 06 ; le taux d'urée, de 0 gr. 41 et celui de la cholestérine, de 3 gr. 65. En vue de l'intervention, j'augmentai la dose d'insuline dans l'espoir de laisser la glycémie à un taux voisin de la normale. Or, lorsque les doses de 200 unités furent atteintes, réparties en quatre piqûres dans la journée, le régime précédemment indiqué se trouvant rigoureusement suivi et équilibré en quatre parts égales correspondant aux quatre piqûres d'insuline, la malade présenta à diverses reprises des accidents hypoglycémiques qui allèrent jusqu'au coma et qui obligèrent plusieurs fois à pratiquer les injections de sérum sucré hypertonique dans les veines. Et cependant, les quatre échantillons d'urines recueillis entre chaque piqûre dans le cours d'un nychtémère contenaient toujours un peu de sucre et parfois même de l'acétone et le taux de la glycémie à jeun oscillait entre 2 gr. 50 et 5 grammes. La malade fut opérée d'un œil : l'intervention réussit parfaitement. Au bout de quelques jours, elle quitta la clinique et rentra chez elle, continuant à suivre son régime et recevant 150 unités d'insuline.

Or, à diverses reprises, bien que la dose d'insuline ait été considérablement diminuée, bien que la ration alimentaire n'ait pas été modifiée, bien que la malade continuât à uriner du sucre, elle

fit des accidents hypoglycémiques qui alarmèrent beaucoup la famille, et on dut baisser progressivement les doses d'insuline à 120, 100 et 90 unités.

En octobre 1933, la malade rentra à nouveau à la clinique pour y subir la cure de la cataracte de l'autre œil. La glycémie était alors de 4 gr. 25 ; la glycosurie, de 21 gr. par 24 h. ; et l'acétonurie, de quelques centigrammes. En vue de l'intervention, on essaya à nouveau d'augmenter les doses d'insuline, mais, pour la deuxième fois, lorsque la malade reçut 180 à 200 unités par jour, elle présenta à diverses reprises des accidents hypoglycémiques, variant de symptomatologie suivant les crises, et affectant à certains moments l'allure de syndromes psychiques avec attitude passionnelle si caractéristique que la sœur me fit part de ses soupçons, considérant cette malade comme une hystérique. Au cours d'une de ces crises cependant la glycémie était à 0 gr. 75.

Malgré cela, la glycosurie persistait dans presque tous les échantillons d'urines et la glycémie à jeun ne put être abaissée au-dessous de 3 gr. 65.

L'opération fut néanmoins pratiquée et réussit parfaitement, comme la première.

Depuis cette époque, la malade reçoit 120 unités d'insuline par jour, tout en continuant le même régime, mais sa glycosurie persiste aux environs de 10 à 20 gr. par 24 heures. Et la glycémie à jeun reste élevée.

En résumé, il s'agit d'une jeune malade qui, bien que soumise à un régime pauvre en glucides (80 gr.), présente un diabète avec hyperglycémie résistant à des doses relativement fortes d'insuline. Or si l'on veut augmenter celles-ci, on produit des accidents hypoglycémiques, souvent graves, bien que dans la même journée on observe à diverses reprises de la glycosurie, et que l'hyperglycémie à jeun reste fort appréciable. Il est à remarquer de plus qu'à un moment donné, les accidents hypoglycémiques continuèrent à se produire, bien que les doses d'insuline fussent abaissées à des taux qui auparavant avaient été très bien tolérés. Il semble que dans ce cas l'augmentation des doses d'insuline ait non seulement fait apparaître l'insulino-instabilité de la régulation glycémique, mais en même temps ait momentanément diminué l'insulino-résistance.

D'autres faits semblables ont été observés également par Jean Oddo, qui les rapporte, en février 1932, à la Société

de Médecine de Marseille. Il s'agit de trois malades, porteurs tous trois de lésions hépatiques, deux avec foie ficelé syphilitique, le troisième avec une cirrhose, qui présentèrent au cours d'une thérapeutique insulinienne des accidents hypoglycémiques alors que la glycosurie persistait. Et cependant l'on n'employait que de très faibles doses, 20 unités d'insuline, pour des diabètes qui, comme chez l'un, présentaient une glycosurie de 200 grammes par 24 heures, avec une glycémie de 4 gr. 30, et un régime comprenant 111 grammes d'hydrates de carbone, ou, comme chez un autre, avaient une glycosurie de 50 grammes, une glycémie de 1 gr. 59, avec un régime de 101 grammes d'hydrates de carbone. L'auteur, d'ailleurs à ce propos, estimait que le rôle de la lésion hépatique, en diminuant la réserve glycogénique, devait être prépondérant ; nous reviendrons sur ce point dans le chapitre que nous consacrons à la pathogénie.

Tels sont tous les faits de diabètes insulino-instables que nous avons pu trouver. Comme on le voit, ils ne sont pas très nombreux. Sans doute la thérapeutique insulinienne est relativement récente, mais il y a tant de diabétiques qui la reçoivent, que ceci compense largement cela. Et cependant, outre tous les faits analogues publiés qui ont pu nous échapper, nous avons l'impression qu'il y en a d'autres, qu'ils sont plus nombreux, tout en restant encore rares, même que tout spécialiste en observe de temps à autre dans sa clientèle, seulement qu'on ne les a guère publiés jusqu'ici. Et je n'en veux pour preuve qu'une récente clinique du professeur Mauriac, à laquelle nous avons assisté, et où celui-ci nous a parlé d'un cas qui nous a semblé se rapprocher du nôtre. De même Rathery y consacre tout un paragraphe dans son livre du *Traitement insulinique du diabète,* mais n'en rapporte guère d'observations détaillées.

De par les observations que nous publions, nous voyons que ces faits, de diabètes à régulation glycémique insulino-

instable, s'ils n'ont pas été envisagés jusqu'ici d'une manière particulière, ont cependant été rapportés par quelques auteurs. Or ces derniers les ont rangés sous des rubriques diverses.

Le professeur Rathery, en particulier, qui y consacre quelques pages, les place dans les « insulino-résistances vraies partielles ou relatives ». Selon cet auteur, ces diabètes sont insulino-résistants parce qu'on ne peut réduire la glycémie et la glycosurie d'une façon complète; car, « la dose d'insuline ne peut être augmentée par suite de phénomènes d'intolérance souvent sérieux ». Malheureusement les observations que M. Rathery reproduit à la suite pour illustrer son exposé, à part deux d'entre elles qui paraissent se rapporter aux cas que nous envisageons, ne contiennent pour la plupart que des cas assez disparates, et qui ne sauraient se rapprocher des nôtres. Ce qui semble dominer, ce sont des faits d'aggravation, malgré l'insuline, d'un diabète traité.

On voit, dans l'exposé des formes cliniques que nous avons fait dans le chapitre précédent, combien insulino-résistance et insulino-instabilité de la régulation glycémique ne sauraient être superposées. Dans la première, le diabète n'obéit pas à l'insuline avec une sensibilité normale, et il faut toujours recourir à des doses très fortes. Mais le plus souvent, si l'on emploie les doses nécessaires, la régulation glycémique s'opère. Dans la seconde, l'hyperglycémie et la glycosurie obéissent tantôt bien, tantôt très bien, tantôt avec résistance, peu importe, le fait n'est pas là: il réside dans ce phénomène que l'action de l'insuline est transitoire, et ne peut se prolonger d'une injection à l'autre, et que si on veut néanmoins augmenter les rations d'insuline pour essayer malgré tout de supprimer hyperglycémie et glycosurie dans le nycthémère, on provoque des à-coups hypoglycémiques suivis d'à-coups hyperglycémiques, et on ne peut venir à bout en définitive de la glycosurie et de l'hyperglycémie. Dans l'insulino-résistance simple, la régulation

glycémique se fait à grands frais, mais elle se fait tout de même; et il s'établit une sorte de régularisation du métabolisme glucidique, comme dans les diabètes insulino-sensibles normaux, mais avec des doses d'insuline plus élevées. Dans l'insulino-instabilité, cet état d'équilibre glycémique est impossible, parce que le système de régulation glycémique est déréglé. Ce dérèglement peut s'observer d'ailleurs chez des sujets insulino-résistants, comme chez des sujets insulino-sensibles. Mais on ne saurait confondre insulino-résistance et insulino-instabilité.

Sigwald, de son côté, auquel nous avons emprunté une observation, et qui signale plusieurs de ces cas, les range dans un chapitre intitulé: l'instabilité glycémique. Il écrit que « dans certains diabètes graves traités par de grandes doses d'insuline, on observe une grande instabilité du taux glycémique qui passe rapidement de chiffres élevés à de grandes hypoglycémies et, dans la même journée, on peut observer des dénivellations de 2 à 3 gr. à 0 gr. 60 ou 0 gr. 50. Ces grands écarts s'accompagnent souvent de symptômes cliniques... » Et il estime qu'un tel état est dû avant tout à l'emploi de grosses doses d'insuline, et aussi à l'épuisement des réserves d'hydrates de carbone, surtout le glycogène hépatique, qui « normalement réalisent un tampon ».

Cette conception se rapproche de la nôtre, mais elle ne saurait cependant entièrement nous satisfaire. Il importe d'abord de souligner que les faits dont parle Sigwald ne constituent qu'une partie de ceux que nous avons réunis sous le titre de diabètes à régulation glycémique insulino-instable. Il ne considère que ceux présentant cette instabilité avec de fortes doses d'insuline; et nous avons vu, en particulier dans nos trois premières observations, que de faibles doses peuvent aussi les produire. L'on ne nous opposera pas en effet dans notre Observation I l'âge de l'enfant, pour lequel des doses de 40 unités pourraient être proportionnellement fortes, puisque l'on sait combien les diabètes infantiles, étant toujours graves, ont besoin sou-

vent de doses très élevées, et les tolèrent presque toujours très bien. Ce n'est pas une question d'âge, mais de gravité du diabète.

Quant à l'épuisement des réserves d'hydrates de carbone, s'il peut intervenir, comme nous le croyons aussi et l'indiquerons plus loin, il n'existe que dans très peu de cas, et ne saurait par conséquent servir à les caractériser tous.

Mais surtout « instabilité glycémique » n'est pas suffisamment précis, et peut permettre des interprétations erronées. On pourrait croire, par exemple, que certains diabètes consomptifs non traités sont capables de présenter spontanément de telles variations glycémiques: ce qui n'est pas. Un tel vocable ne paraît pas tenir compte du rôle prépondérant de l'injection d'insuline. C'est parce qu'on injecte de l'insuline que certains diabètes réagissent ainsi violemment dans le sens hypoglycémique ; et cela n'arriverait pas s'ils étaient laissés à eux-mêmes.

Néanmoins ce terme rend bien compte du phénomène essentiel déclenché par l'injection d'insuline: l'impossibilité pour la régulation glycémique d'entrer en jeu correctement et de faire une réaction hypoglycémique prolongée et sans à-coups. Aussi l'avons-nous adopté, mais en le complétant.

C'est que pour nous, et nous insistons sur ce fait, ces diabètes paraissent avant tout des diabètes où le mécanisme de la régulation glycémique ne fonctionne pas normalement. Tout se passe comme si l'insuline injectée, suppléance d'une sécrétion physiologique absente, ne mettait plus normalement en jeu avec régularité les mécanismes antagonistes destinés à s'opposer à tout changement brutal du milieu intérieur, comme cela est la règle dans la plupart des diabètes, et même chez les individus normaux.

Mais si l'on étudie de près les faits, on est frappé de ce que cette instabilité de la régulation glycémique n'apparaît pas seulement dans des diabètes par ailleurs réagissant normalement à l'insuline. On y trouve associé de l'insulino-

résistance ou de l'insulino-hypersensibilité. Par exemple, dans notre Observation I, l'action si exagérée des faibles doses d'insuline tolérées semble indiquer des phénomènes d'insulino-hypersensibilité. Dans l'observation de Sigwald, et dans l'observation VI, il faut des doses énormes pour réduire les troubles humoraux du diabète: ce qui ressort nettement de l'insulino-résistance partielle. Aussi voyons-nous combien les formes cliniques du diabète, tirées du mode de réactivité vis-à-vis de l'insuline, peuvent varier et s'interpénétrer à l'infini.

Et d'après les observations que nous avons recueillies, on peut estimer que les faits d'insulino-instabilité de la régulation glycémique, peuvent se voir dans trois cas :

a) Chez certains diabétiques, de très faibles doses amènent des réactions hypoglycémiques intenses. D'autre part, ils présentent les irrégularités de la courbe glycémique, avec persistance de la glycosurie, caractéristiques de l'insulino-instabilité. Notre Observation I est l'exemple typique de ces faits. La régulation glycémique y est insulino-hypersensible et instable.

b) Dans d'autres cas, l'hyperglycémie ne cède qu'à de très fortes doses d'insuline. Et il apparaît, au cours de la cure, des périodes où la régulation glycémique fait preuve d'une grande instabilité à la suite des piqûres. C'est ce que nous voyons surtout dans l'observation de Sigwald, et dans notre Observation VI : la régulation glycémique y est insulino-résistante et instable.

c) Enfin dans certains diabètes obéissant très normalement à l'insuline, il se produit aussi des périodes où la régulation glycémique réagit par à-coups à l'insuline. L'observation de Merklen, Wolf et Adnot illustre cette manière de voir. Ici la régulation glycémique est normale ou insulino-sensible, et instable.

Mais dans cette même observation, il existe de plus des périodes d'insulino-résistance, ce qui montre qu'il peut y avoir entre les trois groupes précédents des intermédiaires.

Chapitre III

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Les faits que nous avons observés, et ceux que nous avons rapportés dans certains diabètes, nous ont amené à en rechercher le mécanisme. Comment expliquer l'instabilité des effets produits par l'insuline d'une injection à l'autre?

De toute évidence, c'est la glycorégulation qui est troublée, et c'est dans le fonctionnement défectueux de ses mécanismes que l'on doit trouver la cause de ces réactions anormales.

Aussi nous proposons-nous de résumer rapidement les données actuellement acquises sur la glycorégulation en général. Nous nous inspirerons pour cela notamment des mises au point récentes faites sur la question par J. La Barre, à qui l'on doit d'ailleurs de belles recherches sur ce sujet.

Chez l'individu normal, la grande loi de constance du milieu intérieur joue aussi bien pour la glycémie que pour les autres valeurs physiologiques. Depuis longtemps on sait que toute chute ou élévation glycémique amène une réaction de sens opposé. Ces réactions ont pour effet de mobiliser les réserves glycogéniques soit en les diminuant, soit en les augmentant, suivant leur sens. Ces mobilisations s'opèrent sous l'influence des glandes endocrines. Comme le dit La Barre, « la régulation de la glycémie ne peut être assurée dans les conditions physiologiques que par le fonctionnement harmonique de l'ensemble des glandes endocrines ». Mais ce fonctionnement harmonique lui-même est sous la dépendance du système nerveux, dont le rôle à

cet égard est primordial. Réserves glycogéniques, glandes endocrines, système nerveux, sont donc les trois éléments qui président à la régulation glycémique.

1° *Rôle des réserves glycogéniques.*

Leur rôle n'a pas besoin d'être commenté. Il a été suffisamment établi par une foule de recherches pour qu'il soit inutile d'insister. On sait en particulier que le jeûne prolongé a pour effet de diminuer le taux du sucre sanguin normal; et que l'excitation artificielle de la glycogénolyse hépatique ne peut produire d'hyperglycémie qu'à la condition de ne pas être trop longtemps pratiquée, et de s'adresser à un foie dont les réserves sont suffisantes. Vandeput a montré qu'après la suppression fonctionnelle du foie par la méthode de Nolf, l'injection d'adrénaline n'augmentait que très peu le taux du sucre sanguin; de même Mann et Magath ont observé le même phénomène dans leurs recherches d'extirpation du foie.

2° *Rôle des glandes endocrines.*

Laguesse, le premier, en étudiant la structure histologique des îlots de Langherans, émit l'hypothèse que ces éléments glandulaires sans canaux excréteurs et dont les cellules étaient ainsi groupées autour des vaisseaux sanguins, devaient élaborer une sécrétion interne indispensable au maintien de l'équilibre glycémique. De Meyer suggéra d'appeler « insuline » le produit de cette sécrétion. Les physiologistes essayèrent alors de démontrer la réalité et le rôle de cette sécrétion. Mering et Minkowski produisirent un diabète sucré par l'extirpation totale du pancréas chez l'animal: ils montrèrent aussi qu'un fragment de pancréas laissé en place empêchait ou arrêtait ce diabète. Ces résultats furent confirmés par de nombreux auteurs.

On essaya d'isoler cette substance, mais l'on sait que c'est seulement en 1922 que Banting et Best obtinrent par

l'extraction alcoolique en milieu acide une substance très hypoglycémiante qui fut appliquée avec succès dans le traitement des diabétiques à l'hôpital civil de Toronto.

Pendant ce temps la plupart des auteurs qui ont tenté de donner la démonstration physiologique d'une sécrétion interne pancréatique s'efforcèrent de déceler sa présence dans le sang de la circulation générale, ou mieux dans le sang veineux issu de cette glande. Et l'on doit citer surtout les expériences de Hédon qui, chez deux chiens, à l'aide d'une anastomose pancréatico-jugulaire, observa sous l'effet d'une transfusion lente de sang veineux pancréatique une diminution momentanée de la glycosurie chez l'animal dépancréaté récepteur, tandis que l'hyperglycémie ne subissait qu'un très léger abaissement. L'effet démonstratif de cette expérience était amoindri par le fait que Hédon observait chez un chien dépancréaté récepteur une plus grande hypoglycémie lorsqu'on lui injectait du sang carotidien que lorsqu'on injectait du sang veineux pancréatique. La réalité et le rôle de cette sécrétion pancréatique furent définitivement établis par La Barre, qui, en usant d'une méthode d'anastomose pancréatico-jugulaire un peu différente de celle de Hédon, montra que le sang issu de la glande possède une teneur élevée en insuline et manifeste une action antidiabétique beaucoup plus marquée que le sang carotidien normal.

L'insuline étant un agent hypoglycémiant, quels sont les autres facteurs de la glycorégulation, et quel est leur rôle?

Depuis l'expérience princeps de F. Blum montrant que l'injection sous-cutanée ou intraveineuse d'adrénaline provoque de l'hyperglycémie et de la glycosurie, d'innombrables auteurs ont étudié l'action de la sécrétion interne des surrénales, et ont montré son rôle dans la régulation glycémique. Les uns, tels que Herter et Wakerman, Bierry et Malloizel, Porges, Gatin-Gruzewska, Swingle, etc., montrèrent que l'extirpation totale des capsules surrénales amène

entre autres une hypoglycémie notable et progressive. D'autres, non moins nombreux, surtout Porges et Schwartz, Doyon, Morell et Careff, Blum et Crofton, Lépine, etc., établirent que l'action hyperglycémiante de l'adrénaline est due à l'activation de la glycogénolyse hépatique.

La découverte de l'insuline confirma ces données, et permit notamment de vérifier l'antagonisme pressenti auparavant entre l'action hyperglycémiante de l'adrénaline et l'action hypoglycémiante de la sécrétion interne du pancréas. Mais comment s'effectuent ces deux actions l'une par rapport à l'autre? Herter, dès 1902, attira l'attention sur ce point en remarquant que le badigeonnage du pancréas par une solution d'adrénaline amenait une élévation du sucre plus rapide et plus marquée qu'après une opération similaire effectuée sur tout autre organe abdominal. Et Lépine, plus Kleiner et Meltzer, ajoutèrent que cette hyperglycémie était due à la vasoconstriction intense du pancréas, entraînant le tarissement de la sécrétion pancréatique antagoniste. Cependant Bang et Erlandsen chez le lapin, Brösamlen, Petenyi et Lax, Györgi et Herzberg, chez l'homme, observèrent que l'hyperglycémie post-adrénalinique était suivie d'une hypoglycémie notable. Zunz et La Barre s'attachèrent à l'étude de cette hypoglycémie. Après en avoir confirmé la réalité, en observant par leur méthode d'anastomose pancréatico-jugulaire entre un chien donneur chloralosé et un chien réactif décapsulé que l'injection d'adrénaline au donneur amenait chez le réactif une hypoglycémie notable s'accentuant progressivement, ils établirent que cette action dépendait uniquement du pancréas, puisqu'elle était identique si le donneur avait été auparavant vagotomisé ou atropinisé.

Ils confirmèrent ce dernier point en utilisant dans une triple anastomose le pancréas isolé d'un chien vagotomisé intercalé entre le chien donneur et le chien réactif. Ainsi, l'adrénaline intra-pancréatique exerce une action stimulante sur la sécrétion de l'insuline. D'ailleurs, Hédon

et Giraud étaient arrivés au même résultat, en montrant que si chez un chien surrénalectomisé d'un côté et dépancréaté mais porteur d'un greffon pancréatique sous la paroi abdominale, on enlevait ce greffon, on observait une hyperglycémie notable : phénomène qui ne se produisait pas, si l'on enlevait en même temps la surrénale restante et le greffon.

Est-ce que l'insuline réalise à son tour une action stimulante de l'adrénalino-sécrétion? Tous les faits, aussi bien expérimentaux que cliniques, qui tendent à montrer l'extrême hypersensibilité des insuffisants surrénaux à l'insuline, plaident en faveur de cette action. D'autre part, par la méthode du cœur énervé, Cannon, Mc Iver et Bliss ont mis en évidence une hyperadrénalinémie après une injection d'insuline : Houssay, Lewis et Molinelli, par une méthode d'anastomose surrénalo-jugulaire ont reconnu que l'hypoglycémie insulinique d'un chien donneur provoquait chez l'animal transfusé une hyperglycémie d'origine adrénalinique. La Barre et Houssa, par la méthode de fistulisation veineuse surrénale, et en utilisant pour l'appréciation de l'adrénalinémie une méthode très ingénieuse basée sur l'étude du tonus d'une anse intestinale isolée, plongée dans du liquide de Tyrode auquel on ajoute des quantités données de sang surrénal, confirmèrent et précisèrent ces résultats. Ils conclurent que « le mécanisme adrénalinosécréteur compensateur de l'hypoglycémie insulinique commence à entrer en jeu quand le taux en sucre du sang devient inférieur à 750 mmgr. par litre. Cette hyperadrénalinémie s'accentue au fur et à mesure des progrès de l'hypoglycémie, elle est très accusée quand le taux en sucre sanguin dépasse 550 à 600 mmgr. par litre sans qu'on puisse attribuer ce phénomène à une hypotension ».

Ainsi donc, il ressort de tous ces travaux que pour lutter contre une hypoglycémie insulinique, l'organisme déclenche une décharge d'adrénaline à action antagoniste hyperglycémiante, et réciproquement.

L'observation de faits pathologiques, en particulier la glycosurie de certains acromégales, avait fait envisager les rapports de l'hypophyse avec le mécanisme régulateur de la glycémie dans l'organisme.

Il résulte de très nombreuses recherches, effectuées en particulier par Burn, Lawrence et Hewlett, Moehlig et Ainslee, Joachimeglu, Olmsted et Logan, Houssay et Magenta, Ritz, et., que la région hypophysaire jouit d'un pouvoir hyperglycémiant incontestable.

Pour Camus et ses collaborateurs, ce ne serait pas d'ailleurs l'hypophyse, mais la région infundibulo-tubérienne qui exercerait cette action.

Houssay et Biasotti récemment ont cependant montré que si l'on enlève au crapaud à la fois le pancréas et l'hypophyse, on ne provoque pas de diabète: lequel ne manque jamais d'apparaître si le pancréas seul est extirpé. Ceci semble montrer que l'hypophyse exerce bien par elle-même un rôle antagoniste du pancréas dans la régulation glycémique.

Les belles recherches de Collin et son école ont réalisé un trait d'union entre les deux conceptions précédentes, en montrant les relations de l'hypophyse avec le tuber cinereum à cet égard, l'hypoglycémie provoquant une forte réaction de l'hypophyse qui aboutit à un transfert abondant de substance colloïde de cet organe vers le tuber.

Ainsi ces deux régions réalisent un système couplé doué d'un pouvoir hyperglycémiant antagoniste du système hypoglycémiant insulaire.

Comment ce pouvoir hyperglycémiant s'exerce-t-il? Directement ou par l'intermédiaire de l'adrénaline ? Beaucoup d'auteurs pensent que c'est par la surrénale que l'hypophyse intervient. Mais tout le monde n'est pas d'accord sur ce point.

Par l'hyperglycémie qu'elle provoque, la région hypophyso-infundibulo-tubérienne exerce d'ailleurs une action stimulante sur les îlots et provoque ainsi une réaction hy-

poglycémique secondaire: Tungle et Imrie, Blotner et Fitz... La Barre a appliqué à cette question sa méthode d'anastomose pancréatico-jugulaire, en opérant sur des chiens surrénalectomisés au préalable pour éliminer toute production d'adrénaline, et à qui il a injecté, après section des vagues, des extraits hypophysaires. Il a montré que l'action insulino-sécrétoire de ces extraits s'exercait directement sur le pancréas, sans l'intermédiaire du parasympathique.

Ainsi les actions du pancréas, de l'hypophyse et des centres nerveux, des surrénales les unes sur les autres sont complexes et se déclenchent mutuellement.

Ce sont également des observations cliniques, en particulier les troubles manifestes du métabolisme glucidique existant dans la maladie de Basedow, qui ont tout d'abord fait entrevoir le rôle que devait jouer le corps thyroïde dans la glycorégulation. Les expérimentateurs ensuite soit par l'administration de corps thyroïde ou d'extraits à des animaux normaux, soit par des expériences de thyroïdectomie, soit par l'étude de l'action de l'insuline, se sont efforcés de le préciser. Les résultats obtenus sont à peu près superposables à ceux auxquels on est arrivé dans l'étude de la sécrétion hypophysaire. Ici aussi, la sécrétion thyroïdienne est capable de provoquer de l'hyperglycémie suivie d'hypoglycémie réflexe. On tend à admettre d'ailleurs que le corps thyroïde agit surtout par l'intermédiaire de la surrénale.

Les rapports existant entre les glandes parathyroïdes et la glycorégulation n'ont pas encore été nettement établis. On commence néanmoins à entrevoir que certains états pathologiques de déficience sécrétoire de ces formations glandulaires s'accompagnent de phénomènes hypoglycémiques. Et l'ensemble des expériences entreprises semble prouver que les extraits parathyroïdiens renforcent l'action hypoglycémiante de l'insuline et de la guanidine en excitant la production d'insuline.

Nous signalerons enfin les troubles de la glycorégula-

tion qui existent dans les syndromes pluriglandulaires particulièrement étudiés par Claude et Gougerot. D'après La Barre, les déficiences thyroïdiennes, surrénales, hypophysaires associées pourraient provoquer dans certaines conditions pathologiques un déséquilibre endocrinien entraînant secondairement des troubles hyperglycémiques et glycosuriques attribuables en grande partie à une diminution de la production d'insuline par le pancréas.

En somme le mécanisme de la régulation glycémique se ramène au jeu de deux systèmes antagonistes: l'un hypoglycémiant constitué uniquement par l'insuline, l'autre hyperglycémiant comprenant diverses sécrétions associées, la surrénalienne surtout, l'hypophysaire et la thyroïdienne ensuite. En les étudiant, nous nous sommes attachés à montrer que chacune de ces hormones était capable de provoquer directement et uniquement, en particulier sans l'intervention du système nerveux, la sécrétion antagoniste. Cette intervention du système nerveux est-elle aussi minime dans les conditions normales? Bien au contraire; et, c'est pour mieux en mettre en évidence l'importance, et aussi pour ne point trop embrouiller notre description, que nous allons l'étudier maintenant séparément. Dans une vue d'ensemble terminale, nous exposerons comment ces divers facteurs entrent en jeu dans la glycorégulation normale.

3° *Rôle du système nerveux.*

Les anatomistes, Gentès, puis de Castro, ont posé les bases de cette étude en montrant la grande richesse d'innervation des îlots de Langherans, aussi bien en fibres du vague que du sympathique. L'action de ces deux nerfs fut démontrée dans la glycorégulation par de très nombreux expérimentateurs. Nous citerons entre autres Mac Cornick, Mac Leod, et O'Brien, qui chez le chien et le lapin anesthésiés à l'éther ont observé après l'excitation du pneumogastrique, une hypoglycémie temporaire; Britton qui en excitant le X droit sous le cœur, chez le chat, a amené un

abaissement de la glycémie persistant pendant toute la durée de la faradisation; Clark qui, chez le lapin, a vu que les drogues excitant le parasympathique amenaient une hypoglycémie, hypoglycémie qui ne se produisait plus après section du vague droit... D'autre part, Tournade et Chabrol montraient que l'excitation faradique du pneumogastrique amenait une hyperadrénalinémie considérable. Pour préciser chacune de ces actions, en particulier celle du système nerveux sur la production d'insuline, les auteurs se sont adressés à des animaux surrénalectomisés, ce qui éliminait toute influence surrénalienne. Au préalable, ils ont établi que la glycémie des animaux ainsi opérés, restait normale pendant au moins 4 à 5 heures après l'opération. Jean La Barre montra alors que l'excitation faradique du vague pendant la transfusion pancréatico-jugulaire, entraînait, chez le chien décapsulé réactif, un état d'hypoglycémie très marqué, que l'on est en droit d'attribuer à une exagération de l'insulino-sécrétion chez l'animal donneur: c'est surtout le vague droit qui semble être le nerf insulino-sécréteur. Dans d'autres expériences, il établit que le sang veineux pancréatique d'un animal normal vagotomisé est incapable d'empêcher l'hyperglycémie d'un chien réactif dépancréaté: résultats confirmés indirectement par les recherches de Debois sur la reconstitution de la réserve glycogénique hépatique épuisée par un travail musculaire.

Ces faits paraissent en contradiction absolue avec les recherches de Hédon, de Allen, sur les greffes pancréatiques, et de tant d'autres, qui ont établi la réalité de la sécrétion pancréatique interne en dehors de toute action nerveuse. Nous verrons qu'ils ne sont pas en réalité contradictoires, mais se complètent.

Toute une série d'autres travaux ont tendu à préciser les rapports des facteurs de la glycorégulation, et surtout de l'insuline, avec le système nerveux central. Pour en établir d'abord l'existence, Leschke signalait qu'après suppression de la régulation centrale par décapitation sans perte de

sang, il se produit une diminution de la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas. La Barre confirmait ces résultats en montrant qu'après section protubérantielle la fonction insulino-sécrétoire se trouvait en grande partie inhibée.

Quant à la situation de ces centres, La Barre, en combinant la technique de la « tête isolée » de J.-F. Heymans et C. Heymans avec son procédé d'anastomose pancréatico-jugulaire, établit que l'hyperglycémie des centres nerveux amenait une grosse sécrétion d'insuline même après ablation des hémisphères cérébraux, tandis que cette réaction sécrétoire était arrêtée si la région thalamique était enlevée à son tour. Il semble, d'après cela, que c'est dans cette région que se trouveraient les centres glyco-sensibles.

Ce rôle prépondérant du système nerveux dans la glycorégulation physiologique a été encore plus affirmé au point de vue expérimental par d'autres expériences de Zunz et La Barre. En étudiant les variations de l'insulinosécrétion au cours des hyperglycémies ou des hypoglycémies provoquées, ces auteurs ont établi encore qu'une hyperglycémie localisée aux centres nerveux supérieurs amenait une production d'insuline, production empêchée comme nous l'avons vu par la section des vagues. En effet, opérant par leur méthode d'anastomose avec des chiens réactifs dépancréatés et surrénalectomisés, ils ont montré qu'une hypoglycémie des centres nerveux était capable par l'intermédiaire des vagues, et sans intervention d'adrénaline, d'amener une frénation de la sécrétion insulinienne.

On voit combien les mécanismes de la glycorégulation sont multiples et variés, si l'on admet en outre qu'une exagération de la sécrétion externe du pancréas serait capable d'amener une hyperinsulinémie. Comment cette régulation s'établit-elle dans la normale?

De tous ces travaux, on peut conclure que la glycorégulation qui est conditionnée par la présence de réserves glucidiques dans l'organisme est assurée par la mise en jeu de sécrétions endocriniennes antagonistes; que le déclen-

chement de ces sécrétions est dans les conditions physiologiques ordinaires sous la dépendance de centres glycosensibles cérébraux réagissant à toute modification de la glycémie et transmettant cette réaction par des nerfs excito-sécréteurs. En somme, normalement le système nerveux est le grand maître de la régulation glycémique. Ceci n'empêche d'ailleurs que pour une faible part dans les conditions ordinaires, pour une part beaucoup plus grande sans doute dans certains cas anormaux ou pathologiques, chacune de ces sécrétions est capable de provoquer directement la sécrétion antagoniste par voie humorale sans l'intermédiaire du système nerveux.

Tous ces faits étant établis, comment expliquer les cas de régulation glycémique insulino-instable, que nous avons relevés chez certains diabétiques?

Lorsqu'on voit survenir chez ces malades, comme nous l'avons mentionné, des accidents d'hypoglycémie fréquents, on est enclin à se demander tout naturellement et en premier lieu, s'il ne s'agit pas d'une insuffisance des réserves glycogéniques, en raison de laquelle les réactions antagonistes à l'hypoglycémie insulinique ne s'opèrent plus normalement.

C'est l'hypothèse émise par Sigwald et Rathery à propos de ces cas. Elle semble recevoir une confirmation du fait de la présence dans certaines observations d'affections du foie associées au diabète (cirrhose et syphilis hépatiques dans les cas de Jean Oddo). De plus ne sait-on pas que le diabète a pour effet de raréfier les réserves glycogéniques?

Cette conception est cependant inadmissible. D'abord parce que dans les cas que nous avons observés, il n'existait aucun signe pathologique du côté du foie, et que dans la majorité des observations que nous avons relevées, il en était ainsi. D'ailleurs de la présence d'une cirrhose ou d'une syphilis au niveau du foie, peut-on conclure que les réserves glycogéniques de cet organe se trouvent diminuées? Nous n'avons aucun moyen clinique d'apprécier

l'importance des masses glucidiques de réserve chez un diabétique; et toute supposition à ce point de vue ne peut être que gratuite.

S'il est vrai de plus que le diabète a pour effet d'abaisser les réserves glycogéniques, l'insuline a par contre le pouvoir de les augmenter, pourvu qu'on emploie la drogue à des doses proportionnées à la teneur du régime en glucides. Il n'est que de lire la mise au point faite par le professeur Aubertin de cette question dans la « Nutrition » (1931, t. I, n° 1), pour se convaincre de cette vérité. Pourquoi dans ces conditions, chez nos malades à glycémie insulino-instable, l'hormone pancréatique agirait-elle autrement dès l'instant que ces malades ont été (et ils l'ont été) soumis à des régimes convenables.

Enfin ce qui caractérise les diabètes à régulation glycémique insulino-instable, ce n'est pas tant que l'insuline provoque de profondes dénivellations de la glycémie, que le fait surtout que l'action hypoglycémique de la drogue ne se maintient pas d'une injection à l'autre. Après l'accès d'hypoglycémie, il se produit rapidement un accès d'hyperglycémie. Il est évident que, s'il y avait insuffisance des réserves glycogéniques, cette hyperglycémie ne se produirait pas.

La deuxième hypothèse que l'on peut envisager est un trouble dans le système de régulation glycémique antagoniste du pancréas : surrénalo-hypophyso-thyroïdien. L'action rapide et anormalement transitoire de l'insuline ne serait-elle pas due à ce que l'un des facteurs endocriniens antagonistes intervient brutalement pour faire remonter la glycémie?

On ne peut faire à ce sujet que des suppositions. Il faudrait avoir pour les appuyer des arguments cliniques. Or ceux-ci font défaut dans toutes les observations que nous avons rapportées. Dans aucun cas, il n'a été remarqué de troubles hypophysaires, thyroïdiens ou surrénaliens. De plus s'il y avait une telle excitabilité des glandes endocri-

nes hyperglycémiantes, l'insulino-instabilité devrait doubler toujours l'insulino-résistance. Or ce n'est pas pour le seul désir de préciser une nomenclature que nous nous sommes élevés contre la confusion qu'ont faite certains auteurs, Rathery et Sigwald notamment, entre ces deux états. La réalité des faits montre qu'ils sont différents l'un de l'autre. Dans notre observation principale, il n'y avait pas insulino-résistance, mais au contraire insulino-hypersensibilité. Et si dans d'autres cas, l'insulino-résistance existait, dans la grande majorité des faits cette dernière anomalie s'observe sans qu'il y ait d'autres troubles de la régulation glycémique?

Jusqu'à ce qu'une preuve puisse être obtenue du contraire, nous admettrons donc quant à nous que l'insulino-instabilité de la régulation glycémique n'est pas sous la dépendance d'une glande endocrine hyperglycémiante donnée.

Il reste alors une troisième hypothèse qui est celle qui nous paraît la plus vraisemblable et la plus logique: c'est que les phénomènes que nous avons observés sont sous la dépendance d'un défaut de coordination des diverses réactions endocriniennes jouant dans la glycorégulation, du fait d'un trouble dans le jeu des centres glycorégulateurs. Toutefois, il est difficile d'en administrer des preuves indubitables. Les diverses observations publiées ne portent mention ni de troubles du système nerveux végétatif, ni de lésions des centres nerveux supérieurs; et les cas d'insulino-instabilité ne se voient pas spécialement dans les diabètes nerveux. Mais les vices de coordination dans un système de régulation nerveuse ne se mesurent pas à l'importance d'une lésion objective d'un centre; et nous ne savons pas interroger en clinique le fonctionnement des centres glycorégulateurs. Aussi ne peut-on espérer trouver dans l'observation clinique des preuves irréfutables à l'appui de la thèse que nous soutenons. Elle ne nous en paraît pas moins dans l'ordre normal des choses.

Nous signalerons de plus que le petit malade qui fait l'objet de l'observation principale de cette thèse est un instable au point de vue nerveux comme au point de vue de la régulation glycémique. Turbulent, ne tenant pas en place, il est essentiellement irritable, émotif, impressionnable par le moindre incident. L'approche des injections d'insuline suffit à le mettre dans un état d'énervement que sa mère a peine le plus souvent à calmer. Le moindre malaise provoque chez lui immédiatement un ralentissement du pouls et de la pâleur, suivie de réactions vasomotrices intenses. Les nuits sont également agitées, entrecoupées de rêves et de cauchemars. Bref, il existe chez ce malade un état de déséquilibre dans les réactions psychiques comme dans les réactions nerveuses de la vie végétative, qui n'est pas sans impressionner. Ajoutons que le gardénal le calme, et diminue du même coup l'insulino-instabilité.

Ces faits d'observation sont évidemment un peu vagues. Ils ne sauraient suffire à constituer des preuves évidentes. Tels qu'ils sont, ils nous semblent cependant de nature à accréditer l'hypothèse que nous avons adoptée, et qui, nous le répétons, nous paraît dans l'ordre normal des choses.

Chapitre V

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Ces réactions hypoglycémiques anormales, à des doses d'insuline souvent très faibles constituent avant tout une grosse entrave à un traitement normal des diabétiques qui les présentent. A tel point, nous l'avons vu, que l'on a pu les assimiler, en les considérant sous cet angle, à des insulino-résistances : opinion d'ailleurs que nous ne partageons point. Nous avons vu également que ces états différaient totalement de l'aggravation continue de certains diabètes consomptifs graves, où l'augmentation progressive des doses d'insuline n'arrivait pas à empêcher l'évolution fatale.

Il semble que dans le traitement de pareils diabètes, il faille savoir être peu exigeants, et se contenter des résultats obtenus pourvu que ceux-ci soient compatibles avec une vie à peu près normale.

On s'efforcera d'abord de répartir la dose totale journalière d'insuline tolérée en le plus grand nombre possible d'injections, de façon à faire peu d'insuline à chaque fois. L'idéal pour une thérapeutique insulinienne étant d'essayer de reproduire l'insulinémie physiologique, où de faibles quantités d'insuline sont constamment lancées dans la circulation, il semble que c'est surtout dans ces cas que l'on doit essayer de s'en rapprocher, puisque les malades sont si sensibles à de légères augmentations de dose. Pratiquement, il est bien rare de pouvoir répartir la dose en plus de trois fois dans la journée: on devra cependant s'y efforcer.

L'on surveillera ensuite, d'une façon encore plus minutieuse, les prises d'hydrates de carbone afin que celles-ci soient effectuées au moment le plus opportun par rapport à l'injection. On sait en effet qu'il existe pour chaque diabétique un moment optimum pour la prise d'hydrates de carbone consécutive à une injection d'insuline, de façon à ce que ceux-ci soient aptes à contrebalancer le moment de la plus grande hypoglycémie: pour certains, la prise doit suivre immédiatement l'injection; pour d'autres un quart d'heure, vingt minutes après. Les limites extrêmes ne sont pas cependant très éloignées, et il est exceptionnel d'avoir à faire prendre les aliments plus d'une demie heure après l'injection.

Bien entendu, sous prétexte d'éviter ces accidents hypoglycémiques, on ne fera pas prendre après chaque injection des quantités d'hydrates de carbone telles que tout effet de la thérapeutique insulinienne en serait aboli.

Si les accidents se produisent cependant à heure fixe avec une constante régularité, on peut administrer un peu avant une fraction de la ration glucidique du repas précédent. Ce procédé a permis d'éviter chez le petit malade de l'Observation I des accidents ennuyeux.

Enfin on veillera à ce que le malade ne s'agite pas trop après ses piqûres, qu'il ne fasse pas de travail trop violent, afin de ne pas accroître rapidement l'effet hypoglycémiant de l'insuline (Sendrail).

On se rappellera en outre l'action effective des calmants du système nerveux dans notre Observation I, et on ne manquera pas de les prescrire toutes les fois où, comme là, ils semblent surtout indiqués.

Pouvons-nous faire autre chose ?

Ces brutales réactions hypoglycémiques ayant depuis longtemps hanté les médecins, d'autre part pour essayer aussi d'obtenir une absorption insulinienne lente se rapprochant des conditions physiologiques, certains auteurs ont pensé que peut-être l'insuline en suspension dans des

substances huileuses réaliserait ces conditions: peut-être même pourrait-on ne faire qu'une injection journalière, ou même tous les deux ou trois jours. Burgess, Campbell, Osman et Payne ont dissous l'insuline dans une solution de gomme arabique à 20 % : chez le lapin, ils auraient ainsi obtenu un effet un peu plus prolongé. Krogh a cherché également à utiliser ce moyen. Mais il ne semble pas que les résultats obtenus aient été suffisamment intéressants pour permettre d'étendre la méthode. Il en est de même des tentatives de Lange et Schoen, qui ont émulsionné l'insuline dans de la cholestérine, et de Bertram, qui la mélangea à une solution de caséine. Tous ces auteurs ont observé des résultats chez l'animal, mais ce n'est pas entré dans le domaine clinique. Mauriac a eu, avec des solutions huileuses, des effets aussi rapides qu'avec des solutions aqueuses ordinaires. Leyton a utilisé des suspensions d'insuline dans l'huile de ricin; les résultats qu'il a obtenus ne sont pas très démonstratifs: l'action de l'insuline huileuse semble avoir été plus prolongée, mais moins énergique que celle de l'insuline en solution aqueuse. Marcel Labbé et R. Boulin ont fait des essais avec une solution d'insuline dans l'huile d'olives. Chez trois diabétiques, soumis à un régime constant, et traités comparativement dans des périodes successives par l'insuline en solution huileuse et par l'endopancrine, ils ont obtenu des moyennes de glycosurie qui ne variaient guère : même, dans les périodes de traitement par la solution huileuse, la moyenne de glycosurie a toujours été plus forte que dans les périodes d'insuline aqueuse. En outre, dans cinq cas de diabète, ils ont provoqué des réactions d'hypoglycémie, tantôt par l'injection d'insuline huileuse, tantôt par l'injection d'endopancrine, à quelques jours de distance. Dans chaque expérience les doses d'insuline aqueuse et d'insuline huileuse injectées ont été les mêmes. Les effets hypoglycémiants des deux variétés d'insuline ont été à peu près identiques. Les courbes d'hypoglycémie obtenues avec l'une et avec l'autre

se superposent à peu près : la descente n'a pas été plus lente avec l'insuline huileuse, et la durée de réaction paraît avoir été à peu près identique. Ces auteurs concluent donc que l'insuline en solution huileuse n'offre pas, au point de vue du mode d'action, les avantages que l'on avait espéré y trouver.

Telle était également la conclusion unanime, lorsque Chabanier introduisit récemment dans la thérapeutique une insuline huileuse, dont il dit le plus grand bien. Cet auteur, s'inspirant des recherches de Bernhardt et Strauch sur les mélanges semi-pâteux, a réalisé une solution d'insuline dans un milieu gras constitué d'huile d'olive, additionnée de myricine et de métacholestérine. Chabanier prétend que ce mélange offre tous les avantages que l'on avait espéré trouver autrefois dans les insulines huileuses : en particulier une absorption régulière et lente. Les lésions du tissu cellulaire seraient minimes. Il a essayé son produit dans des cas de diabète très grave, où la cure d'insuline aqueuse avait à peine modifié les « caractéristiques de l'état diabétique » : dans huit cas réalisant ces conditions, il a obtenu une réduction totale de ces « caractéristiques » et même avec des doses d'insuline huileuse nettement inférieures aux doses l'insuline aqueuse utilisées auparavant. Il en conclut que ces insulines huileuses sont plus actives que les autres, et que l'on doit les utiliser surtout dans les cas graves où, par les préparations aqueuses, on n'avait pu réduire tous les troubles du diabète.

Cette nouvelle insuline huileuse est encore trop récente pour que nous puissions nous faire une opinion à son sujet, et nous croyons plus sage d'attendre d'autres recherches sur elle pour l'employer.

Ce même auteur, Chabanier, a préconisé également le traitement du diabète par une variété spéciale d'insuline, qui se différencie de celles employées habituellement par une purification peu poussée. Le mode d'action de cette insuline répondrait exactement aux cas qui nous intéres-

sent. Chabanier prétend, en effet, sans plus de précision, qu'il a observé très fréquemment dans sa clientèle des malades traités avec des insulines ordinaires, donc très purifiées, présentant « des incidents hypoglycémiques répétés, alors que cependant les doses appliquées étaient faibles, et que par ailleurs leur glycémie moyenne demeurait élevée et leur glycosurie souvent très appréciable ». Ces malades mis à son insuline tolérèrent des doses beaucoup plus élevées sans accidents, et virent ainsi leur glycosurie et même leur glycémie ramenées à la normale. Chabanier alors chez eux étudia les variations de la glycémie, et remarqua que tandis que sa « préparation de purification peu poussée déterminait chez eux un abaissement régulier et progressif du taux du glucose sanguin, les préparations purifiées entraînaient une chute intense et courte de ce dernier ». Il expliquait cette différence dans la modalité d'action par « l'inégalité de leurs teneurs en substances étrangères », et estimait ce fait démontré par la constatation suivante : si, à une dose d'une insuline très purifiée déterminant des réactions chez un patient donné, il ajoutait une proportion convenable de sa préparation de purification peu poussée, les accidents hypoglycémiques cessaient de se produire, bien que la dose totale injectée fût devenue supérieure à ce qu'elle était auparavant, et que par ailleurs la glycémie et la glycosurie se soient abaissées ou même soient rentrées dans les limites normales. Ces substances agiraient probablement en ralentissant l'absorption de l'insuline.

Evidemment une insuline agissant ainsi conviendrait bien aux cas que nous rapportons. L'effort constant de tous les chercheurs a été d'obtenir des préparations les plus pures possibles, afin d'éviter les accidents parfois graves, locaux ou généraux, qui se sont produits au début avec des insulines dont la purification était trop incomplète. Et Rathery insiste sur les « inconvénients » de ces insulines impures, qui font injecter au sujet des substances inconnues et souvent préjudiciables pour lui.

D'ailleurs les chutes brutales de la glycémie, que Chabanier dit observer très souvent dans le traitement du diabète grave par les insulines purifiées, nous avons vu que, pour notre part, nous en trouvions relativement peu d'exemples rapportés dans la littérature. Bien au contraire dans l'immense majorité des cas, la régulation glycémique s'opère sous l'influence de l'insuline d'une façon normale, sans à-coups ni incidents, pour peu que l'on institue une thérapeutique convenable, comme nous l'avons exposé précédemment.

Nous ne saurions terminer ce chapitre sans dire un mot de la vagotonine de Santenoise. Ce produit étant destiné à modifier l'état vago-sympathique des malades, et s'adressant aux troubles du système nerveux dont nous avons vu l'intervention capitale, à notre avis, dans ces cas d'insulino-instabilité, mérite d'être essayé dans ces états. C'est ce que nous nous proposons de faire.

Pour terminer, remarquons d'ailleurs que si l'on n'arrive pas chez les malades à régulation glycémique insulino-instable à réduire hyperglycémie et glycosurie, on n'en arrive pas moins à maintenir les patients dans un excellent état général, et l'insuline constitue pour eux tout de même, comme pour d'autres diabétiques, un élément de vie capital.

CONCLUSIONS

1. L'étude de l'influence exercée par des injections bi ou triquotidiennes d'insuline sur la glycorégulation des diabétiques, soumis à un régime convenable, permet de classer les cas de diabète en quatre groupes : les diabètes à régulation glycémique insulino-normale ; les diabètes à régulation glycémique insulino-hypersensible ; les diabètes à régulation glycémique insulino-résistante et les diabètes à régulation glycémique insulino-instable.

2. Les diabètes à régulation glycémique insulino-instable sont caractérisés par ce fait qu'il se produit après chaque injection d'insuline une dénivellation glycémique plus ou moins importante, suivie d'une réascension rapide du taux du sucre sanguin. Si les accès d'hypoglycémie sont prononcés, il apparaît des troubles, bien qu'à d'autres moments du nycthémère hyperglycémie et glycosurie subsistent, et que la glycémie à jeun reste élevée. A l'inverse de ce qui se passe dans la majorité des cas de diabète, il ne s'établit pas un équilibre glycémique d'une injection d'insuline à l'autre, tendant à ramener d'une manière constante et prolongée le taux du sucre sanguin à un niveau voisin de la normale.

3. Ce défaut de régulation de la glycémie sous l'influence de l'insuline semble dû à un trouble du système nerveux glycorégulateur.

4. Il cause une entrave à la thérapeutique insulinienne, en raison des accidents d'hypoglycémie auxquels il expose. Il empêche également de supprimer virtuellement le diabète, comme il est aisé de le faire avec l'insuline dans la plupart des autres cas de diabète. Le traitement insulinien permet cependant de maintenir les malades en excellent état.

Vu,
Le Doyen.
p. le Doyen, l'Assesseur
J. GUYOT.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
Jacques CARLES.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 6 mars 1934
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Allen. — *Journ. of Metabol. Res.*, 1922, I, 53, 5, 251.

Allen (F.-M.). — *Glycosuria and Diabetes*, W.-M. Léonard, Boston, 1913.

Aubertin (E.). — *L'insuline*, Doin, Paris, 1926.

— « Le rôle du foie dans la pathogénie du diabète. » *Nutrition*, T. I, n° 1, 1931.

Aubertin (E.) et Trinquier (E.). — « De l'utilité des aires d'hypoglycémie dans l'étude de l'action hypoglycémiante de l'insuline chez les chiens », *C. R. Soc. de Biol.*, Bordeaux, 13 avril 1932.

— « Etude comparative des aires d'hypoglycémie déterminées par des injections intraveineuses et sous-cutanées d'insuline chez le chien normal en état de veille », *C. R. Soc. de Biol.*, Bordeaux, 8 juin 1932.

— « De l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien néphrectomisé ou urétérotomisé », *C. R. Soc. de Biol.*, Bordeux, 16 décembre 1932.

Bang (I.). — *Der Blutzucker*, Wiesbaden, 1913, 92.

Banting, Best, Collip, Campbell et Fletcher. — « Extraits pancréatiques dans le traitement du diabète sucré », *Courr. Méd. Assoc.*, janvier 1922, n° 12, p. 141.

Beille. — Th. de Montpellier, 1928.

Beck (W.). — « Hypoglycémie avec issue fatale », *Klin. Wchnschr.*, 28 janvier 1927, n° 5, p. 212.

Bertram (F.). — *Zeits. f. d. ges. exper. Med.*, 1924, XLIII.

Bierry (H.) et Malloizel (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, LV, 232.

Blotner (H.) et Fitz (R.). — « Effet de l'insuline, de l'extrait pituitaire et de la surrénale sur le niveau de la glycémie », *J. of. Clin. Invest. Baltimore*, 5, I, 20 décembre 1927.

Blum (F.). — *Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, 1901, LXXI.

Britton (S.-W.). — « Le contrôle nerveux de la sécrétion insulinienne », *Amer. Journ. of Physiol.*, 1925, LXXIV, p. 291.

Brösamlen (O.). — *Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, 1921, CXXXVII, p. 299.

Burgess, Campbell, Osman et Payne. — Lancet, p. 777, 6 octobre 1923.

Burn (J.-H.). — *Journ. of Physiol.*, 1923, LVII.

— *Proc. Physiol.*, Soc., XXXVIII.

Camus, Gournay et Legrand. — Ac. des Sciences, 9 juillet 1923;
Castro (F. de). — Trav. lab. Univ. de Madrid (R. Cajal), 1923, XXI.
Cannon (W.-B.), Mac Iver (M.-A.) et Bliss (S.-W.). — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1er juin 1924, LXIX.
Chabanier (H.) et Lobo-Onell (C.). — *Précis du diabète*, Masson, Paris, 1931.
Chabanier (H.), Lebert (M.), Lobo-Onell (C.). — *Physiopathologie et Traitement du diabète sucré*, Masson, Paris, 1929.
Chabanier (H.). — « Un aspect essentiel du problème de la médication insulinique. La question du degré de purification des préparations d'insuline », *Presse Médicale*, n° 47, 12 juin 1929.
Clark (G.-A.). — *Journ. of Physiol.*, 1926, LXII.
— *Proc. Physiol. Soc.*, VIII.
— *Journ. of Physiol.*, 1925, LIX. — 1931, LXXIII.
Claude (H.) et Gougerot (H.). —, *Journ. phys. et pathol. gén.* 1908, X.
Depisch (F.) et Hasenöhrl (R.). — « Beitrag zur Blutzuckerregulation », *Klin. Wchnschr.*, 1926, 43, p. 2011.
Escalier et Uhry. — *Médecine*, juillet 1931.
Erlandsen (A.). — *Biochern. Zeits.*, 1910, XXIV, I.
Falta (W.). — « Régulation du sucre sanguin », *Klin. Wchnschr.*, 19 février 1925, n° 8.
— « Régulation de l'échange des hydrates de carbone et la théorie de l'avidité », *Klin. Wchnschr.*, 1927, n° 18.
— *Erkrankungen der Blutdrusen*, J. Springer, Berlin, 1928.
Falta et Boller. — « Diabète insulaire et insulino-résistant », *Klin. Wchnschr.*, 7 mars 1931.
Fritz (F.). — *Pflugers Arch. f. d. ges. Phys.*, 1928, CCX.
Gravano. — Th. de Buenos-Aires, 1931.
Gentès (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV.
Gougerot et Peyre. — « Hypoépinéphrie et dysinsulinisme d'origine syphilitique ou hérédo-syphilitique, nouveau syndrome pluriglandulaire », *Soc. de dermat.*, 1926, p. 12.
Gunnar Rosendahl. — *Acta medica Scandinavica*, vol. LXVI, fasc. I-II, p. 100-108, 22 mars 1927.
Gyorgy (P.) et Herzberg (E.). — *Bioch. Zeits*, 1923, CXL.
Hédon (L.). — *Arch. Sciences méd. Montpellier*, 1931, XII.
Hédon (E.) et G. Giraud. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII.
Hédon (E.). — *Arch. int. Physiol.*, 1913, XIII.
— *C. R. Acad. Sc.*, 1893, 9e s., CXVI.
Rev. Medec., 1910, XXX.
Hédon et Laguesse. — « La découverte de la sécrétion interne du pancréas et l'organisation du travail scientifique », *Presse Médicale*, 25 nov. 1925, p. 1553.
Heimann-Trosien et Hirsch-Kaufmann. — « Hypoglycémie avec issue fatale », *Klin. Wschnschr.*, nov. 1926, n° 36.

Herter (C.-A.). — *Med. News*, 1902, LXXX.
Heymans (J.-F.) et Heymans (C.). — *Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thérap.*, 1927, XXXIII.
Houssay, Lewis et Molinelli. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XCI, 1011; 1928, XCIX, 1406.
Houssay et Magenta. — *C. R. Soc. Argentine Biol.*, 1925, XCII; 1927, XCVII.
Houssay et Biasotti. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIV.
Henry (J.-John). — *Journ. or métab. Res.*, vol. VII-VIII, n° 1, 1925-1926.
Kleiner (I.-S.) et Meltzer (S.-J.). — *Journ. of exper. Med.*, 1918 XXVII.
Kaufmann. — *Deut. Mediz. Woch.*, 14 novembre 1930, n° 46.
Labbé (Marcel). — *Leçons cliniques sur le diabète*, Masson, Paris, 1932.
Labbé (M.). — « Les accidents hypoglycémiques provoqués par l'insuline », *Bul. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 19 juin 1931, p. 1124-1134.
Labbé (M.) et Boulin. — « Hypoglycémie insulinique hyperinsulinisme », *La Médecine*, juillet 1928, p. 746.
Labbé (M.), R. Boulin, Escalier et Uhry. — « Note sur l'hypoglycémie provoquée chez les diabétiques », *C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1931, n° 20, T. CVII, p. 655-657.
Labbé (M.). — « Les incidents des traitements prolongés par l'insuline », *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 25 juin 1926, p. 1123.
Labbé (M.), Boulin et Petresco. — « Hypoglycémie alimentaire », *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 5 février 1922, p. 181-186.
Labbé (M.), Brulé et Lenègre. — *Soc. Méd. Hop. de Paris*, 22 janvier 1932, n° 3, p. 101.
Labbé (M.), Boulin (R.), et Gilbert-Dreyfus. — *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 22 déc. 1933, p. 1650.
La Barre (J.). — *Diabète et insulinémie*, Masson, Paris, 1933.
— *Arch. int. de Physiol.*, 1927, XXIX.
La Barre (J.) et Houssa (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX.
La Barre (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII.
— *Arch. int. Pharmac. et Thérap.*, 1930, XXXVIII.
La Barre (J.) et Destrée (P.). — *Arch. int. de Physiol.*, 1931, XXXIII.
La Barre (J.) et Cespédès (C. de). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVI, 480.
Laguesse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1893, XLV.
C. R. Soc. Biol., 1905, LIX; 1909, LXVII.
Lawrence (R.-D.) et Hewlett (R.-F.). — *Brit. Med. Journ.*, 1925, 30 mai, 998.
Lépine (R.). — *Le sucre du sang*, Paris.
Le diabète sucré, Paris, Alcan, 1909.
Leschke (E.). — *Zeits. f. Klin. Med.*, 1928, CVIII, 410.
Maddock (S.-J.) et Trimble (H.-C.). — « Hypoglycémie insulinique prolongée sans symptômes », *J. A. M. A.*, 1er septembre 1928, vol. 91, n° 9.

Mac Cornick (N.-A.), Mac Leod (J.-J.) et O'Brien (K.). — *Trans. Roy. Soc. of Canada*, 1923, XVII, 57.

Mac Leod (J.-J.-R.). — *Lancet*, 1930, 11, 515.

Maranon (G.). — « Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 19 décembre 1925, n° 101, p. 1665-1667.

— « Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 7 août 1929, n° 63.

Mauriac et Aubertin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1er février 1924 ; 18 avril 1924, 1046-1048; 13 juin 1924, 36-37 et 38-39.

— *C. R. Soc. Biol.*, 19 juin 1925, 130-132.

— *Paris Médical*, 1, 412-422, mai 1925.

— *C. R. Soc. Biol.*, 25 juillet 1924 ; 1er mai 1925.

— *J. de méd. de Bordeaux*, 10 février 1925.

— *Presse médicale*, 29 décembre 1926.

Mauriac (P.). — XVIIIe Congrès français de méd., 16-19 juillet 1925, *Soc. de méd. et clin. de Bordeaux*, 12 déc. 1924, n° 15; 10 août 1925.

Mering (J. von) et Minkowski (O.). — *Arch. f. exper. Pathol. v. Pharmakol*, 1890, XXVI.

Merklen (Pr.), Wolf (M.) et Adnot (A.). — « Diabète avec crises d'hypoglycémie à répétition », *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 25 janvier 1929, p. 141.

Meyer (J. de). — *Archivio di Fisiologia*, 1909, VII.

— *Arch. int. de Physiol.*, 1910, IX; 1911, XI.

Norgaard et Thaysen. — *Acta Medica Scandinavica*, 1929, vol. LXXII, p. 492.

Oddo (J.). — « Crises hypoglycémiques post-insuliniques chez des diabétiques atteints de lésions hépatiques », *Archives de méd. générale et coloniale*, février 1932, n° 2, p. 104-108.

Olmsted et Logan. — *Am. J. Physiol.*, octobre 1923.

Oppenheimer. — *Klin. Woch.*, 22 novembre 1930, n° 47.

Petenyi (G.) et Lax (H.). — *Biochem. Zeits.*, 1922, CXXV.

Porges (O.). — *Klin. Woch.*, 1908, XXI.

— *Zeits. f. Klin. Med.*, 1910, LXIX.

Priesel et Wagner. — *Klin. Wchnschr.*, 8 janvier 1927, n° 2.

Rathery (F.). — *Le traitement insulinique du diabète*, Baillière, Paris, 1931.

Rathery (F.) et J. Sigwald. — *C. R. Soc. Biol.*, 4 juillet 1931, p. 1074.

Rathery (F.) et Rudolf (M.). — « Diabète et Hypoglycémie », *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 12 juillet 1928, n° 25.

Rathery (F.) et Sigwald (J.). — « Introduction à l'étude de l'hypoglycémie », *Journ. méd. fr.*, n° 7, juillet 1932.

Rathery (F.), Rudolf (M.), Thoyer et Villière (H.). — « Insulino-résistance dans le diabète », *Soc. méd. Hôp. de Paris*, 12 juillet 1929, p. 1086.

RATHERY (F.), SIGWALD (J.) et DÉROT. — « Coma insulinique et grossesse », *Soc. méd. Hôp. Paris,* 10 juillet 1931, p. 1375.

RITJMA. — *Rinascenca Medica,* 1924.

SANTENOISE, BRIEN, FUCHS, LOUYOT, VIDACOVITCH. — « Premiers résultats obtenus chez certains diabétiques par l'association de la vagotonine à l'insuline », *Rev. fr. d'Endocrin.,* tome 9, n° 4, août 1931.

SENDRAIL (M.). — *C. R. Soc. Biol.,* 1928, t. XCIX, n° 38, p. 1901.

SENDRAIL (M.). — « La tolérance à l'insuline dans les syndromes hypophyso-tubériens », *Soc. méd. hôp. Paris,* 11 octobre 1929, p. 1165-1170.

SENDRAIL (M.) et PLANQUES (J.). — « Les états hypoglycémiques», *Gazette des Hôpitaux,* n° 67, 20 août 1927, p. 1105; n° 69, 27 août 1927, p. 1137.

SIGWALD (J.). — *L'hypoglycémie,* Thèse Paris, 1932, chez Doin.

— *Journal Médical Français,* n° 7, juillet 1932.

SWINGLE (W.-M.). — *Proc. exp. Soc. Biol. Méd.,* 1926, XXIV.

TUNGLE (G.-D.) et IMRIE (G.-G.). — *Journ. of Physiol.,* 1928, LXII.

— *Proc. Physiol. Soc.,* II.

ZUNZ (E.) et GOVAERTS (P.). — *Arch. int. de Physiol.,* 1922, XVII.

ZUNZ (E.) et LA BARRE (J.). — *Arch. int. de Physiol.,* 1927, XXIX; 1926, XXVII; 1927, XXIX; 1930, XXXIII.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1931, CVI.

VEDEL, VIDAL et CHAPTAL. — « Accidents hypoglycémiques au cours d'un diabète maigre traité par l'insuline avec amélioration du trouble basal », *Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier,* mai 1928.

BORDEAUX. — IMPRIMERIE J. BIERE, 18, rue du Peugue. — 1933.